



Oncología



14.ª Ed. Manual CTO
de Medicina y Cirugía

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta fundamental para la prescripción de fármacos nuevos o de uso poco frecuente. También deben consultar al laboratorio para conocer los valores normales.

Las normas ortográficas seguidas en esta obra son las establecidas por la Real Academia Española en la *Ortografía de la lengua española*, publicada en 2010.

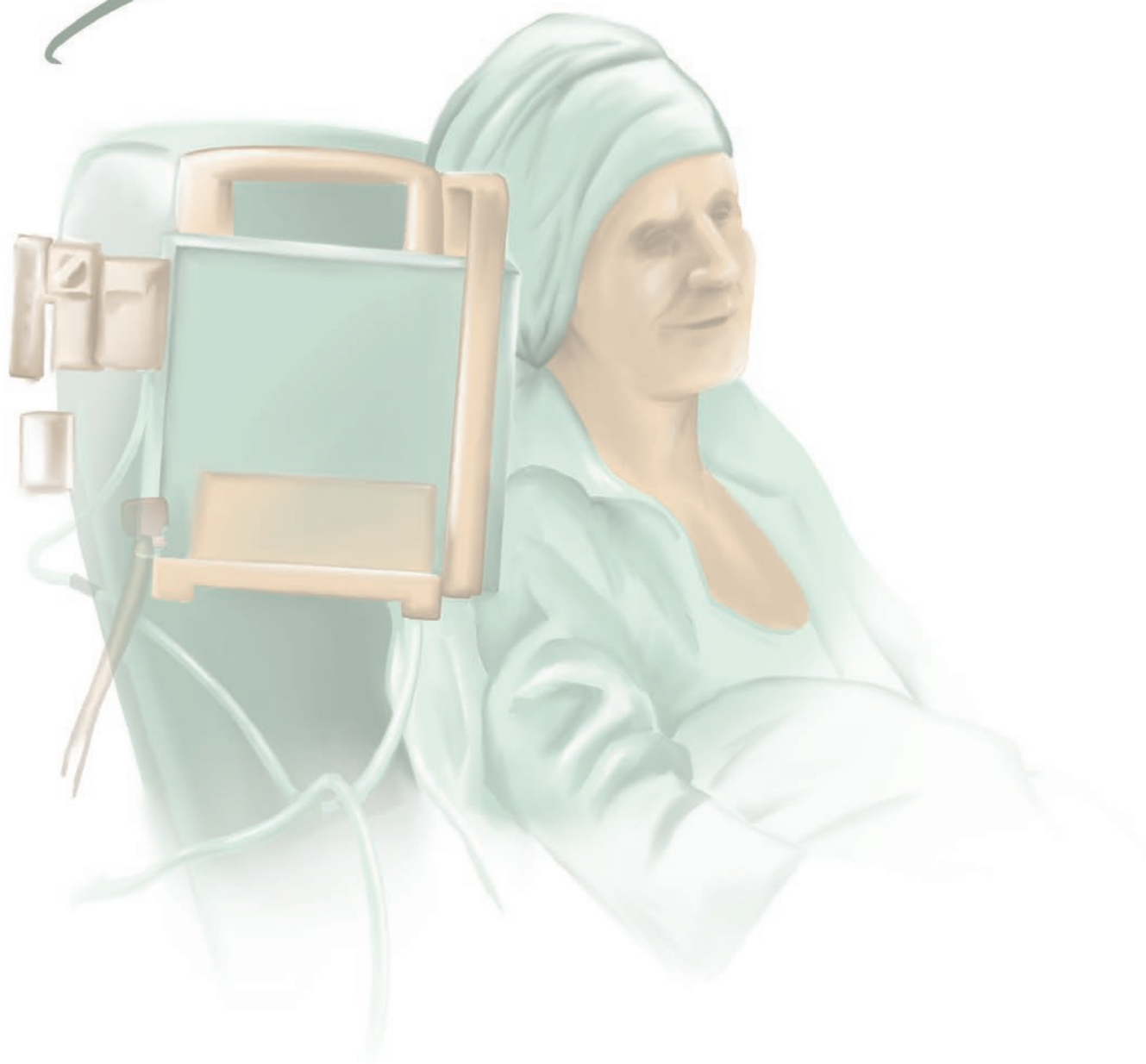
No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S. L. 2024

c/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Teléf.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-19784-60-5
ISBN de Oncología: 978-84-19784-87-2

OncoLogía



Autores

Alejandro García Álvarez
Abraham André Arturo Geng Cahuaym

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván



Índice

01. Conceptos básicos	1	05. Tratamiento radioterápico en oncología	21
1.1. Introducción	2	5.1. Conceptos generales	22
1.2. Escalas en oncología	2	5.2. Objetivo	22
1.3. Marcadores tumorales	3	5.3. Técnicas	22
1.4. Criterios de respuesta	3	5.4. Cáncer de mama	22
1.5. Factores pronósticos y predictivos	4	5.5. Cáncer de próstata	22
1.6. Tipos de tratamiento en oncología	4	5.6. Metástasis óseas	23
02. Genética del cáncer	5	5.7. Metástasis cerebrales	23
2.1. El cáncer como enfermedad genética	6	5.8. Radioterapia hemostática	23
2.2. Características de las células malignas	6	5.9. Protonterapia	23
2.3. Oncogenes, genes supresores de tumores y transformación celular	7	06. Urgencias oncológicas	25
2.4. Biomarcadores en el cáncer	7	6.1. Síndrome de compresión medular	26
2.5. Herencia del cáncer	8	6.2. Síndrome de la vena cava superior	27
03. Epidemiología de las neoplasias	9	6.3. Neutropenia febril	28
3.1. Consideraciones generales	10	6.4. Hipercalcemia maligna	30
3.2. Factores de riesgo	10	6.5. Síndrome de lisis tumoral	31
04. Tratamiento farmacológico en oncología	12	6.6. Obstrucciones oncológicas	31
4.1. Introducción	13	6.7. Dolor	33
4.2. Principios básicos de la quimioterapia	13	6.8. Mucositis	33
4.3. Tipos de quimioterapia	13	07. Tratamiento del paciente terminal. Cuidados paliativos	35
4.4. Tratamiento endocrino	16	7.1. Concepto de paciente terminal	36
4.5. Tratamiento biológico	17	7.2. Agonía. Cuidados de la agonía	36
		7.3. Tratamiento de las complicaciones más frecuentes	37
		Bibliografía	50



Conceptos básicos

Orientación MIR

Este tema es poco importante en el MIR, pero fundamental para la comprensión de los temas posteriores, sobre todo determinadas escalas como el *performance status*.

Preguntas MIR

► MIR 22-23, 191

Conceptos clave

- La Oncología es la rama de la medicina que se encarga del diagnóstico y el tratamiento del cáncer.
- El ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) es la escala que mide el estado funcional y es la más utilizada en la práctica clínica.
- El sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM) valora la afectación oncológica a nivel de tumor primario (T), la afectación adenopática locorregional (N) y la presencia de metástasis (M).
- La mayoría de los marcadores tumorales no son específicos de un tumor. Por sí solos no son diagnósticos, pero sí son relevantes en el diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo de un tumor (monitorización de la respuesta al tratamiento).
- Los criterios para valorar la respuesta antitumoral a un tratamiento son radiológicos (RECIST).
- Un factor pronóstico aporta información sobre la evolución de la enfermedad, independientemente del tratamiento aplicado. Un factor predictivo aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado.



1.1. Introducción

La Oncología es la rama de la medicina que se encarga del diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Incluye la Oncología médica (que utiliza la quimioterapia, la hormonoterapia y los tratamientos biológicos entre otros para el tratamiento del cáncer) y la Oncología radioterápica (que utiliza la radiación para tratar el cáncer). Asimismo, también involucra la cirugía oncológica, que depende de diferentes especialistas.

La Oncología, y en especial el oncólogo médico, se encarga de la atención de los enfermos con cáncer como un “todo”, y entre sus objetivos está el cuidado del enfermo desde el momento del diagnóstico, incluyendo el tratamiento y seguimiento, hasta la curación o la progresión de la enfermedad y el período terminal del paciente.

1.2. Escalas en oncología

Existen múltiples escalas en oncología que valoran diferentes aspectos: estado general/funcional, toxicidad de la quimioterapia, criterios de respuesta, etc. Para comprender determinados aspectos, las escalas importantes en este manual son aquellas que miden el estado funcional, siendo la más utilizada en la práctica clínica el *performance status* (PS) o el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Tabla 1.1).

Estas escalas se utilizan para evaluar la evolución de la enfermedad en un paciente, cómo la enfermedad afecta a las habilidades de su vida diaria y determinar el tratamiento y el pronóstico adecuados.

PUNTUACIÓN	DESCRIPCIÓN
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos. Por ejemplo, trabajo en casa y en la oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más del 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más del 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

Tabla 1.1. Escalas de medición del estado funcional. ECOG-PS.

El PS permite determinar cuándo un paciente puede obtener beneficio de un tratamiento oncológico sin que los efectos adversos impacten en exceso su calidad de vida y cuándo dicho tratamiento puede ser perjudicial. Por tanto, ayudará a decidir si un paciente debe recibir tratamiento oncológico específico o no (en general, un paciente con enfermedad metastásica y PS o ECOG ≥ 3 suele ser indicación de tratamiento de control de síntomas exclusivo).

Otra escala que determina la reserva fisiológica del paciente es el índice de Karnofsky (KPS) (Tabla 1.2), que utiliza porcentajes entre 100 (paciente asintomático) y 0 (muerto). El índice de Karnofsky es la escala más utilizada para formular el pronóstico de un paciente; pero ha sido desplazada por el ECOG-PS para evaluar el estado de un paciente en un momento determinado (revisar en consultas o en Urgencias) y determinar si el paciente es o no candidato a tratamiento oncológico.

ÍNDICE DE KARNOFSKY		
Estado funcional	%	Nivel de actividad
Capaz de desarrollar una vida normal	100	Normal. Asintomático
	90	Normal. Síntomas mínimos
	80	Normal con esfuerzo. Síntomas presentes
Incapacidad para una vida laboral normal. Capaz de realizar los cuidados personales	70	Imposibilidad de trabajo y actividad normal. Realiza cuidados personales
	60	Necesita ayuda esporádica para realizar el cuidado personal
	50	Requiere cuidados médicos y mucha ayuda
Incapaz de realizar los cuidados personales, requiere asistencia	40	Incapacidad. Requiere cuidados especiales
	30	Hospitalización. Incapacidad grave
	20	Hospitalización necesaria. Cuidados personales y de soporte
	10	Exitus inminente
	0	Exitus

Tabla 1.2. Escalas de medición del estado funcional. Índice de Karnofsky (KPS).

La correcta estadificación de la enfermedad es fundamental para establecer el tratamiento correcto y determinar el pronóstico del paciente. En oncología, lo más utilizado para esta labor es la clasificación TNM, que valora el tumor primario (T), la afectación adenopática locorregional (N) y la presencia de metástasis (M) (Tabla 1.3).

Se tipifica el tumor en función del tamaño o extensión de la lesión primaria (T1-T4, donde un valor mayor identifica un tumor de mayor tamaño y/o invasión de tejidos cercanos), la afectación ganglionar y la existencia de enfermedad metastásica (M0, ausencia; y M1, presencia de metástasis)

► MIR 22-23, 191.

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
T1, T2, T3, T4	Tamaño y/o extensión del tumor primario
AFECTACIÓN ADENOPÁTICA LOCORREGIONAL (N)	
Nx	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe complicación de ganglios linfáticos regionales
N1, N2, N3	Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)
PRESENCIA DE METÁSTASIS (M)	
Mx	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No existe metástasis distante
M1	Metástasis distante

Tabla 1.3. TNM. Escala de estadificación del cáncer.

Recomenda

- En el sistema TNM la “T” no solo indica el tamaño, sino también la afectación de estructuras vecinas, como ocurre por ejemplo en el cáncer de pulmón, que cuando afecta al corazón o a la tráquea se clasifica como T4, independientemente de su tamaño.



1.3. Marcadores tumorales

Se consideran **marcadores tumorales** todas las sustancias producidas o inducidas por la célula neoplásica (generalmente proteínas) que reflejan su crecimiento y/o actividad y que permiten conocer la presencia, la evolución o la respuesta terapéutica de un tumor maligno. La mayoría de los marcadores tumorales no son específicos de un tumor (Tabla 1.4).

Los marcadores tumorales por sí solos no son diagnósticos, por lo que es necesaria la confirmación histológica. La sensibilidad de los marcadores tumorales varía en relación con el estadio tumoral: suele ser baja en los estadios iniciales, y elevada en los estadios más avanzados.

Estos datos sugieren que la mayoría de los marcadores tumorales no son excesivamente útiles en el diagnóstico, pero sí en el pronóstico, diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo de un tumor (monitorización de la respuesta al tratamiento).

1.4. Criterios de respuesta

Los criterios más utilizados en oncología para valorar la respuesta antitumoral a un tratamiento sistémico son radiológicos. Los más utilizados son los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), fundamentados en la evaluación de lesiones medibles (Tabla 1.5).

RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatía de menos de 10 mm de eje corto
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal
PROGRESIÓN (PE)	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio o aumento absoluto de, al menos, 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana o aparición de lesiones nuevas
ENFERMEDAD ESTABLE (EE)	Ni la disminución es suficiente para calificar para RP, ni el incremento es suficiente para calificar para PE

Tabla 1.5. Criterios RECIST.

MARCADOR	TUMOR	FALSOS POSITIVOS
Proteínas oncofetales		
CEA	Tubo digestivo Otros: mama, pulmón, páncreas, estómago, ovario	Fumadores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Enfermedad hepática Enfermedad crónica intestinal Cirugía inmediata
AFP	Hepatocarcinoma. Tumores germinales Otros: páncreas, gástrico, colon, pulmón	Enfermedad hepática Ataxia-telangiectasia Tirosinemia hereditaria
Antígenos tumorales		
CA 125	Cáncer de ovario no mucinoso Otros: endometrio, páncreas, pulmón, mama, colon	Embarazo. Endometriosis. Menstruación. Enfermedad hepática Enfermedad de las serosas
CA 19.9	Cáncer de páncreas Otros: gástrico, mucinoso de ovario, colorrectal, adenocarcinoma de pulmón	Enfermedades pancreáticas Enfermedades hepáticas
CA 15.3	Carcinoma de mama	Cáncer de ovario. Cáncer de pulmón. Cáncer de próstata
Enzimas		
PSA	Carcinoma de próstata	↑ Sensibilidad. ↓ Especificidad. Elevación en toda la patología prostática
LDH	Tumor germinal no seminomatoso Linfoma, sarcoma de Ewing	
Enolasa neuronal específica	Neuroblastoma (pronóstico), cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)	Tumores neuroendocrinos
Hormonas		
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides Cribado MEN-2	Otros tumores. Enfermedades benignas
β-HCG	Tumores trofoblásticos Tumores germinales	Embarazo
Otras hormonas (tumores endocrinos pancreáticos y tracto genital inferior)		
Gastrina	Gastrinoma	Síndromes paraneoplásicos
Insulina	Insulinoma	
PIV	Vipoma	
Glucagón	Glucagonoma	
Somatostatina	Somatostatinoma	
Miscelánea		
β ₂ -microglobulina	Mieloma. Linfomas	Insuficiencia renal
Paraproteínas	Mieloma. Linfomas	
Tiroglobulina	Cáncer de tiroides Seguimiento de MTS funcionantes	Cáncer de mama. Cáncer de pulmón
5-HIA orina	Carcinoide	
Catecolaminas y metanefrinas	Feocromocitomas	
Ferritina	Correlación con la extensión del hepatocarcinoma	

Tabla 1.4. Marcadores tumorales.



Es muy importante valorar la existencia o ausencia de mejoría clínica (por ejemplo, en cuanto al dolor), ya que en caso de empeorar la clínica asociada a la enfermedad neoplásica nos deberíamos plantear adelantar las pruebas de imagen. Otra posible forma de valorar indirectamente la respuesta al tratamiento sería con la determinación de los marcadores tumorales, siempre que se encontrasen elevados en el diagnóstico.

Hay que recordar que, aunque existen múltiples técnicas de imagen para estadificar y diagnosticar enfermedades tumorales (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RMN], tomografía de emisión de positrones [PET], endoscopia, ecoendoscopia, etc.), la TC toracoabdominal suele ser la técnica de elección para el seguimiento en la mayoría de las neoplasias. Aun así, el diagnóstico de certeza solo lo proporciona el análisis anatomopatológico del tumor, consiguiéndose la muestra mediante la punción aspirativa con aguja fina (PAAF), la biopsia (mejor que la PAAF) o la resección quirúrgica.

1.5. Factores pronósticos y predictivos

Un **factor pronóstico** aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento aplicado. En oncología suelen ser variables relacionadas con el crecimiento, la invasión o el potencial metastásico del tumor. Los marcadores pronósticos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar la estrategia terapéutica (por ejemplo, la presencia de invasión vascular, linfática o perineural en una pieza quirúrgica predice un mayor potencial de recaída en un paciente sometido a un tratamiento radical).

Un **factor predictivo** aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado; se trata de variables relacionadas en distinta medida con las dianas de los tratamientos. Un ejemplo es la mutación de KRAS en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico con la ausencia de respuesta a tratamiento anti-EGFR (cetuximab o panitumumab).

Existen factores como la expresión del oncogén HER-2/neu, que son tanto factores pronósticos como predictivos (en este caso de respuesta al tratamiento con trastuzumab), pero no necesariamente los factores pronósticos de supervivencia han de ser también predictivos, ni viceversa.

1.6. Tipos de tratamiento en oncología

En función del objetivo del tratamiento oncológico, los tratamientos se pueden dividir en los siguientes tipos:

- **Neoadyuvante.** Tratamiento que se administra previo a una terapia locorregional definitiva (generalmente, la cirugía) en aquellas situaciones en las que la enfermedad es resecable de entrada, con la intención de mejorar los resultados del tratamiento en términos de eficacia (márgenes negativos), y efectos secundarios (por ejemplo, evitar una amputación o disminuir el riesgo de sangrado), sin comprometer la supervivencia. Entre los ejemplos de esta terapia están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal. A su vez aporta información adicional, como la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento oncológico específico, siendo un factor pronóstico el conseguir una respuesta completa patológica (es decir, ausencia de tumor microscópico en la pieza quirúrgica). Suele emplearse en los tumores de mama y esofagogástricos, entre otras localizaciones.
- **De inducción.** Tratamiento administrado antes de realizar una terapia locorregional definitiva, por ser en ese momento imposible su realización (por ejemplo, metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal). La meta principal de la quimioterapia de inducción es reducir al máximo posible un tumor avanzado, consiguiendo su resección quirúrgica y/o su tratamiento definitivo con radioterapia a dosis radicales. Suele emplearse en cáncer colorrectal y en tumores de cabeza y cuello.
- **Adyuvante.** Tratamiento que se administra después de un tratamiento locorregional definitivo, con la intención de disminuir el riesgo de recaída y de muerte. Claros ejemplos son los cánceres colorrectal, de mama y de pulmón.
- **Concomitante o concurrente.** Tratamiento administrado en combinación con la radioterapia. Suelen utilizarse fármacos radiosensibilizantes (potencian el efecto de esta) como el cisplatino o el 5-fluorouracilo o sus derivados. Se emplea principalmente en los cánceres de cabeza y cuello, en el de pulmón y en los ginecológicos.
- **Paliativo.** Tratamiento que se utiliza en situaciones en las que no es posible la curación de la enfermedad, con la intención de mejorar la calidad de vida (retrasar la aparición de síntomas y/o reducir su intensidad) y prolongar la supervivencia. Es el tipo de tratamiento más habitual en los pacientes metastásicos.



02 Genética del cáncer

Orientación MIR

Este tema es uno de los que más se preguntan dentro de la asignatura de Oncología y quizá el más importante.

Preguntas MIR

► MIR 23-24, 203

► MIR 19-20, 71

► MIR 14-15, 216

Conceptos clave

- Las células malignas surgen de alteraciones genéticas.
- Se denomina oncogén al gen que, alterado o desregulado, codifica una proteína capaz de malignizar la célula. Puede haber oncogenes dominantes (malignizan, aunque la copia de su alelo sea normal) y recesivos o factores supresores (no malignizan, funcionan con una copia sana).
- La base genética de la mayoría de los síndromes de cáncer familiar es la mutación en la línea germinal de un alelo de un gen supresor de tumores e inactivación somática del segundo alelo por agentes ambientales.
- El gen diana que más frecuentemente se altera en las neoplasias humanas es el *P53* (el síndrome de cáncer familiar que origina se denomina Li-Fraumeni). La proteína *P53* es un sistema de reparación de defectos en el genoma celular. Si la reparación se torna imposible, *P53* media la apoptosis celular.
- *PRB* y *P53* son genes que codifican la salida del ciclo celular (oncogenes recesivos).
- *SRC*, *RAS*, *HER-2* y *MYC* son genes que codifican la entrada al ciclo celular.
- *HER-2* (Erb-B2), *EGFR* y *VEGFR*, son dianas de diversos fármacos utilizados en múltiples tumores.
- *BCL-2* y *FAS* son genes que controlan la apoptosis; su alteración también puede generar una neoplasia.
- Las células malignas tienen un fenotipo especial: no se inhiben por contacto, poseen una relación núcleo-citoplasma a favor del núcleo, no envejecen, se dediferencian y expresan sustancias que sirven para el seguimiento.



2.1. El cáncer como enfermedad genética

La totalidad de las células malignas presentan algún tipo de alteración genética que transmiten a sus células hijas y que, en definitiva, es la responsable del fenotipo maligno. Esta alteración puede ser tan sutil como una simple mutación en una base en un único gen (por ejemplo, *KRAS*), o ser tan evidente como una poliploidía.

Existen múltiples investigaciones y teorías que avalan la existencia, en muchos tipos de tumores, de células madre malignas debido a procesos de pérdida de la división asimétrica, de transferencia genética horizontal, de fusión celular, de factores microambientales o de agentes carcinógenos ya descritos para las células diferenciadas. En esos casos supone el origen de la neoplasia y presentan, a su vez, una sensibilidad al tratamiento antitumoral diferente al de sus células hijas.

Conocer mejor cómo se produce esta transformación permitirá diseñar abordajes de terapia celular más seguros y nuevos tratamientos específicos contra estas células madre tumorales.

2.2. Características de las células malignas

Las características biológicas de estas células que las diferencian de las células normales son las siguientes (Figura 2.1):

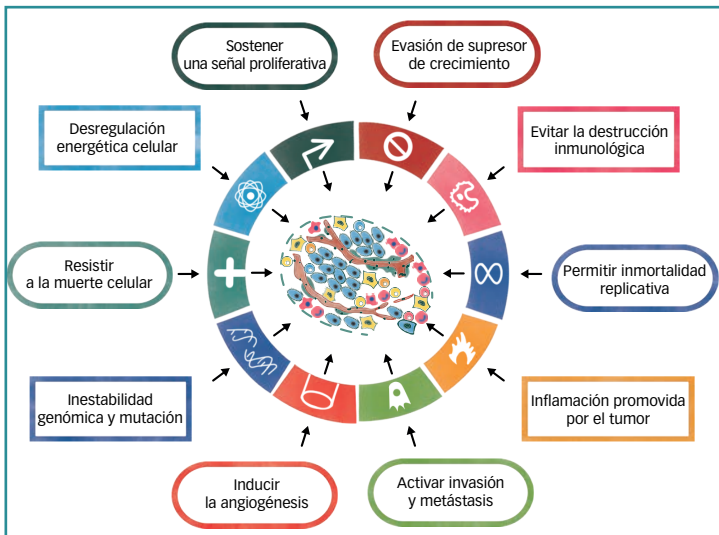


Figura 2.1. Capacidades adquiridas por una célula tumoral.

- **Autosuficiencia en las señales de crecimiento.** Las células normales requieren señales mitogénicas de crecimiento para pasar de un estado de reposo a un estado proliferativo. Estas señales se transmiten a la célula mediante los receptores transmembrana de diferente clase que se unen a distintas moléculas de señalización: factores difusibles de crecimiento, componentes de matriz extracelular, adhesión celular, moléculas de interacción.

Para adquirir la autonomía de estas señales existen tres estrategias moleculares que implican la alteración de las señales de crecimiento extracelular, de la transducción transcelular de la señal o alteraciones a nivel de los circuitos intracelulares. Un claro ejemplo es la mutación del gen *KRAS* que conlleva la generación de estímulos proliferativos intracelulares con independencia de la unión del receptor al ligando.

Los ejemplos terapéuticos de los tres mecanismos son: el bevacizumab bloquea el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) que circula a nivel sérico, impidiendo la unión con su receptor; el cetuximab bloquea el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico); y el erlotinib bloquea el dominio tirosina-cinasa del EGFR que transmite la señal a nivel intracelular (es una cascada de señalización).

- **Insensibilidad de las señales inhibitorias del crecimiento.** En los tejidos normales existen múltiples señales antiproliferativas que mantienen quiescente a la célula para mantener la homeostasis tisular. Estas señales pueden bloquear la proliferación por dos mecanismos: induciendo a la célula a mantenerse en la fase G0 del ciclo celular (a la espera de nuevos estímulos que reinicien su ciclo celular) o bien pueden ser inducidas a renunciar de manera permanente a su potencial proliferativo por entrar en estados posmitóticos (generalmente asociados con la adquisición de determinados rasgos de diferenciación). Las células tumorales pueden evitar las diferentes señalizaciones antiproliferativas, siendo un claro ejemplo la pérdida del gen supresor de tumores del retinoblastoma.
- **Evasión de la apoptosis.** La capacidad del tumor para expandirse no solo depende de su tasa de proliferación, sino también de su tasa de eliminación o destrucción. Evadir las señales proapoptóticas es otro de los mecanismos fundamentales para la supervivencia de las células tumorales. Un ejemplo es la producción de factores de supervivencia como el IGF (factor de crecimiento de insulina).
- **Potencial de replicación ilimitado.** Es necesario no solo conseguir que la célula se divida sin control y se inhiban los mecanismos de muerte celular, sino también lograr eliminar el límite replicativo celular "impuesto" por la pérdida en el tamaño de los telómeros (límite de Hayflick). La sobreexpresión de la enzima telomerasa impide que se acorten los telómeros de los cromosomas, permitiendo así un número indefinido de divisiones celulares.
- **Angiogénesis.** Las células tumorales y las transformadas son capaces de producir el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Dicho factor induce a la formación de vasos sanguíneos, lo que permite que el tumor esté bien vascularizado y sus células no se necrosen por falta de nutrientes. Se trata de un proceso vital en el desarrollo tumoral, ya que sería imposible su crecimiento más allá de 2-3 mm de diámetro. En los últimos años se han creado múltiples fármacos contra dicho mecanismo, que actúan a nivel del factor soluble VEGF (bevacizumab).
- **Invasión tisular y metástasis.** Son necesarias múltiples alteraciones para conseguir vencer la adhesión celular, eliminar la matriz extracelular, penetrar en los vasos y ser capaces de asentarse sobre un órgano diferente al inicial. Entre esas alteraciones se encuentran las de moléculas de adhesión (cadherinas, cateninas, etc.), génesis de metaloproteasas que degradan la matriz extracelular, integrinas, entre otras.
- **Evitar la destrucción por el sistema inmune.** El tumor es capaz de evadir la respuesta del sistema inmune sobre sus células por medio de diferentes mecanismos. Las células tumorales pueden expresar antígenos diferentes a las de las células normales del organismo, lo que estimula la respuesta inmune. En este sentido el tumor puede expresar ligandos que envían señales de coestimulación negativa sobre las células T (como PD-L1) o bien alterar la presentación antigénica mediante



el complejo mayor de histocompatibilidad. Ejemplo de estrategia terapéutica es la inmunoterapia mediante anticuerpos monoclonales que bloquean la unión de PD-1 y PD-L1 como pembrolizumab o nivolumab.

- **Inflamación promovida por el tumor.** El tumor libera diversas citoquinas que crean un microambiente tumoral altamente inmunosupresor. La infiltración de células T reguladoras, células mieloides progenitoras y subtipos de macrófagos inmunosupresores (subtipo M2) promueven la proliferación e invasividad tumoral y reprimen la acción antitumoral de células T.
- **Inestabilidad genómica y mutación.** Las células tumorales son altamente inestables a nivel genómico, caracterizadas por aneuploidías, translocaciones, alteraciones en el número de copias de genes y mutaciones entre otros cambios. A ello debemos sumar defectos en los sistemas de reparación del ADN. Una estrategia terapéutica consiste en bloquear los sistemas de reparación del ADN (tras la exposición a quimioterápicos habitualmente) para generar más daño en el ADN y promover la muerte celular. Los inhibidores de la enzima PARP son un ejemplo de este tipo de estrategia terapéutica.
- **Desregulación energética celular.** Las células tumorales tienen alteraciones en las principales rutas metabólicas de glúcidos, lípidos y proteínas.

El efecto Warburg es una de las alteraciones más conocidas. Consiste en el empleo de la glicólisis anaerobia en las células tumorales para permitir la generación de productos intermedios de la glicólisis y liberar el ciclo de Krebs para la generación de lípidos y proteínas. Ello permitirá a las células crecer y dividirse rápido. Por lo tanto, las células tumorales son muy ineficientes a nivel energético y consumen muchos glúcidos. En este fenómeno se basan técnicas de medicina nuclear como la PET-TC con FDG (fluorodesoxiglucosa).

2.3. Oncogenes, genes supresores de tumores y transformación celular

Se denomina oncogén a un gen que, como consecuencia de una alteración en su código o en su regulación, codifica una proteína capaz de desencadenar la transformación maligna en la célula portadora del mismo. Una célula normal no tiene oncogenes, posee protooncogenes; cuando uno de ellos se altera o se desregula pasa a denominarse oncogén.

Así como hay genes que promueven la división y el crecimiento celular, existen genes que los regulan y que en condiciones normales ralentizan la división celular. Estos genes son los llamados supresores de tumores. De la misma manera que sucede con los oncogenes, si los genes supresores de tumores no funcionan correctamente, las células pueden crecer sin control, lo que puede provocar cáncer.

Una diferencia importante entre los oncogenes y los genes supresores de tumores es que los oncogenes resultan de la activación de protooncogenes, pero los genes supresores de tumores causan cáncer cuando están inactivos.

Aunque la mayoría de las mutaciones son adquiridas, se han descrito mutaciones en los genes supresores de tumor hereditarias que provocan que exista un riesgo elevado a sufrir cáncer en los miembros de la familia que lo han heredado (véase el apartado 2.4 de este manual).

Atendiendo al mecanismo de acción de las proteínas por ellos codificadas, se puede clasificar a estos genes en cuatro grupos:

- **Control de la entrada en ciclo celular.** La existencia de una proteína codificada por un oncogén haría que la célula entrase en ciclo, sin que nadie le hubiese dado la orden para ello, y una vez originadas dos células hijas, volverían ambas a entrar en ciclo. Es el mecanismo por el que se malignizan las proteínas de los primeros oncogenes descritos, como *SRC*, *RAS*, *HER-2* y *MYC*.
- **Control de la salida del ciclo celular.** Son genes supresores de tumores como, por ejemplo, *PRB* y *P53* ▶ **MIR 14-15, 216**. Las formas patológicas de los factores supresores son incapaces de inducir la salida del ciclo celular.
- **Control de la muerte celular programada (apoptosis).** La célula se negaría a suicidarse, cuando fuera instada a ello, por haberse detectado cualquier mutación en la misma. Son genes de este tipo *BCL2* y *FAS*. También son genes supresores de tumores.
- **Sistema de reparación de lesiones en el ADN.** Si se alteran los mecanismos de reparación, es fácil que surjan mutaciones en cualquiera de los genes de los tres grupos estudiados anteriormente que, al no ser reparadas, favorecen la génesis tumoral. *BRCA1* y *BRCA2* son genes supresores de tumores que producen proteínas supresoras de tumores. Estas proteínas ayudan a la reparación del ADN dañado y, por tanto, juegan un papel en la estabilidad del material genético de la célula. Cuando cualquiera de estos genes está mutado o alterado, de tal manera que su producto proteico no se hace o no funciona correctamente, el daño del ADN no puede ser reparado adecuadamente.

2.4. Biomarcadores en el cáncer

En el manejo del cáncer metastásico, la identificación de biomarcadores es fundamental en la personalización del tratamiento, ya que permite seleccionar terapias específicas que maximizan la eficacia y minimizan los efectos secundarios. Estos biomarcadores pueden ser genéticos, proteicos o moleculares.

En este contexto, los principales biomarcadores que guían el tratamiento en varios tipos de cáncer ▶ **MIR 19-20, 71** son:

- **Melanoma: BRAF.** El melanoma ha visto avances significativos en el tratamiento dirigido gracias a la identificación del mutante del gen *BRAF* (*V600E/K*). La presencia de esta mutación indica una mayor respuesta a los inhibidores de *BRAF* (como vemurafenib o dabrafenib) y *MEK* (como el trametinib o el cobimetinib).
- **Cáncer de pulmón: EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, RET, NTRK.** El cáncer de pulmón, una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo, se ha beneficiado enormemente de la identificación de biomarcadores. Los pacientes con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento de plaquetas (ALK), fusiones de ROS-1, mutaciones de *BRAF*, reordenamientos de *RET* y fusión de *NTRK* pueden recibir terapias dirigidas específicas que mejoran significativamente la supervivencia y la calidad de vida.
- **Cáncer de mama: receptores hormonales, HER-2.** En el cáncer de mama, la expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) guían la selección de tratamientos. Los pacientes con tumores positivos para receptores hormonales pueden beneficiarse de terapias hormonales como los inhibidores de la aroma-



tasa o los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, mientras que aquellos con sobreexpresión de HER-2 pueden recibir terapias anti-HER-2 como el trastuzumab o el pertuzumab.

- **Cáncer de colon: KRAS, NRAS, BRAF, MSI.** En el cáncer de colon, la evaluación de biomarcadores como las mutaciones en *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, así como la presencia de microsatélites inestables (MSI) son cruciales para guiar las decisiones terapéuticas. Los pacientes con mutaciones en *KRAS* y *NRAS* no suelen responder a la terapia anti-EGFR, mientras que aquellos con mutaciones *BRAF V600E* pueden beneficiarse de terapias específicas. Además, la presencia de MSI puede indicar una respuesta favorable a la inmunoterapia con pembrolizumab.
- **Cáncer gástrico: HER-2, PD-L1, MSI.** Los pacientes con tumores que sobreexpresan HER-2 pueden beneficiarse de terapias dirigidas como el trastuzumab añadido a la quimioterapia ► **MIR 23-24, 203**, que ha demostrado mejorar la supervivencia en esta población. La presencia de PD-L1 y la inestabilidad de microsatélites (MSI) puede predecir la respuesta a la inmunoterapia con inhibidores de PD-1.

2.5. Herencia del cáncer

El cáncer no se hereda en el sentido clásico (mendeliano). La patología oncológica que se va a encontrar en la práctica médica es de origen adquirido, aunque pueden existir situaciones con una predisposición genética.

Se estima que, de forma global, el 5-10% de los tumores son hereditarios. La pérdida de función de los factores supresores precisa la alteración de los dos

genes situados en ambos cromosomas homólogos. Existen sujetos heterocigotos que heredan de sus progenitores un cromosoma con una copia alterada y otro con una copia sana. Este último se comporta de modo dominante, por lo que no manifestarán la enfermedad. En estos sujetos es probable que, según avanza los años, alguna de sus células pierda o mute la copia del gen sano y pase a tener, por tanto, dos oncogenes. Este tipo de mecanismo de oncogénesis aparece, generalmente, en personas menores de 50 años.

La situación de heterocigoto se producirá en familias que presentan una alta incidencia de tumores. El **síndrome de Li-Fraumeni** es el cáncer familiar mejor conocido y se debe a la herencia, en heterocigosis, de una copia alterada del gen *P53* (el más frecuentemente alterado en patología tumoral humana) situado en el cromosoma 17. Se trata de familias en las que son muy frecuentes los tumores, pudiendo padecer un mismo individuo varios diferentes a lo largo de la vida. Los tumores que se padecen con mayor frecuencia son los de colon, mama y piel.

Otro ejemplo clásico de cáncer hereditario son las **mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2***. Dichos genes se encargan de la reparación de la doble hélice del ADN. En aquellos pacientes con mutación en alguno de estos genes, la probabilidad de acumular errores en el ADN es mayor, y con ello la incidencia de tumores, siendo los más frecuentes el de mama y el de ovario (mayor si la mutación es en *BRCA1*). A su vez, presentan diferencias clínico-epidemiológicas comparado con pacientes con cáncer de mama sin la mutación de *BRCA*: edad de presentación más temprana, tendencia a la bilateralidad, mayor sensibilidad de la enfermedad a los platinos, entre otras.

Casos clínicos

¿Cuál es el mecanismo de acción del cetuximab?

- 1) Bloqueo del receptor EGFR.
- 2) Bloqueo del dominio tirosina-cinasa del EGFR.
- 3) Inhibición del *BRAF*.
- 4) Inhibición del *MEK*.

RC: 1

¿Cuál es el mecanismo de acción del pazopanib?

- 1) Bloqueo del factor soluble VEGF.
- 2) Bloqueo del receptor VEGFR.
- 3) Activación de *BCL-2*.
- 4) Inhibición de HER-2.

RC: 2



03 Epidemiología de las neoplasias

Orientación MIR

Aunque dentro de la medicina preventiva constituye uno de los temas más importantes, en Oncología no lo es tanto. Se desarrollarán únicamente aspectos de la epidemiología, con especial importancia del tabaco como agente carcinogénico (preguntado en múltiples ocasiones).

Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR relevantes.

Conceptos clave

- La causa más frecuente de muerte por cáncer en España es el cáncer de pulmón en el varón y el cáncer de mama en la mujer.
- En cuanto a las técnicas de cribado, han demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad la citología para el cáncer de cérvix y la mamografía para el cáncer de mama.
- Aunque no con la misma evidencia que la mamografía o la citología, se aconseja realizar una búsqueda del cáncer de colon en sujetos mayores de 50 años, mediante determinación anual de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia cada 3-5 años, y del cáncer de próstata en varones de más 55 años, mediante examen rectal y determinación de antígeno prostático específico (PSA), periódicamente. Otros métodos, como la autopalpación mamaria para el cáncer de mama o la placa de tórax para el pulmón, no han demostrado reducir la mortalidad.
- En España son frecuentes los cánceres de colon, próstata y mama, por lo que se aconsejan técnicas de cribado en sujetos de edad avanzada.
- El tabaco es el principal carcinógeno ambiental y está relacionado, entre otros, con las neoplasias del ámbito ORL, cáncer de esófago y estómago, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón y mesotelioma, cáncer de riñón y vías urinarias y cáncer de colon (tras exposición muy prolongada).



3.1. Consideraciones generales

El cáncer es una de las causas de muerte con mayor relevancia en los países desarrollados y constituye la segunda causa de muerte en España y la primera causa de mortalidad masculina.

En los hombres, la incidencia de cáncer es mayor que en mujeres, siendo los más frecuentes por orden (en España) el de próstata, el colorrectal y el de pulmón. En mujeres, los tumores más incidentes son el de mama y el colorrectal seguidos del de pulmón. El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer, seguido por el cáncer colorrectal. Por sexos, el cáncer de pulmón y el de mama son las causas más frecuentes de mortalidad en hombres y en mujeres, respectivamente.

Aunque las técnicas de cribado se desarrollan específicamente dentro de cada tipo de tumor, es necesario recordar de forma global que las que han demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad son la citología, para el cáncer de cérvix; y la mamografía, para el cáncer de mama.

En España, se llevan a cabo programas poblacionales de cribado de cáncer de mama, destinados a las mujeres entre 50-69 años, mediante mamografía bienal. También se ofrece el cribado de cáncer de cuello de útero, al menos a la población femenina entre 25-65 años, mediante citología cervical y con una periodicidad de 3-5 años. Además, se ha aprobado la inclusión del cribado de cáncer de colon mediante prueba bienal de sangre oculta en heces y está dirigido a la población entre 50-69 años.

3.2. Factores de riesgo

Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer se deben a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: obesidad/síndrome metabólico, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

Los factores de riesgo del cáncer se desarrollan en los apartados siguientes.

■ Factores genéticos

Tal como se ha hablado en el apartado 2.4., existe una proporción de tumores asociados a mutaciones hereditarias en uno o varios genes que aumentan la susceptibilidad de desarrollar tumores en uno o diversos órganos.

■ Radiaciones

La proporción de tumores por exposición a radiaciones es menor del 3%. Casi todos los tejidos son sensibles a la inducción tumoral por radiaciones ionizantes, siendo especialmente vulnerables la médula ósea, la mama y la tiroides.

La **radiación solar** es el principal factor de riesgo para el cáncer de piel, por lo que es también un factor de riesgo para el melanoma. La fracción ultravioleta tipo B es la que puede alterar el ADN y, por tanto, la que tiene capacidad oncogénica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad, que si bien es baja no es despreciable, de segundas neoplasias tras el tratamiento con radioterapia.

El **radón (Rn-222)** es un elemento químico radiactivo perteneciente al grupo de los gases nobles. Procede de la cadena de desintegración del uranio (U-238) que está presente en las rocas de la corteza terrestre.

El radón emana fácilmente del suelo y pasa al aire, donde se desintegra y emite otras partículas radiactivas. Se trata de la fuente más importante de radiación natural a la que se encuentra expuesta la población general. El radón se filtra en los edificios por las grietas en los pisos o en su unión con las paredes, los espacios alrededor de las tuberías o cables de los edificios construidos sobre rocas de uranio. Al respirar se inhalan esas partículas, que se depositan en las células que recubren las vías respiratorias, donde pueden dañar el ADN y provocar cáncer de pulmón.

Las estimaciones actuales sobre la proporción de los casos de cáncer de pulmón atribuibles a este gas varían entre un 3% y un 14% según la concentración media de radón en el correspondiente país y de la prevalencia del consumo de tabaco.

■ Tabaco

El principal carcinógeno ambiental es la inhalación del humo del tabaco, que supone la primera causa de muerte, en números absolutos, en España. El humo del tabaco contiene más de 7.000 sustancias químicas, incluyendo más de 70 carcinógenos. Algunos de los químicos presentes son: nicotina, cianuro, benceno, etc.

Se ha demostrado una relación entre el tabaco y los cánceres de cavidad oral, labio, faringe, laringe, esófago, pulmón, páncreas, hígado, estómago, riñón, vejiga y cérvix. Se considera que la forma de consumo menos peligrosa del tabaco es fumado en pipa, mientras que la más peligrosa son los cigarrillos (el cáncer de labio es, sin embargo, más frecuente en los que fuman en pipa).

La relación entre el tabaco y el cáncer sigue una relación lineal, de forma que, a mayor consumo, mayor frecuencia de cáncer. Los fumadores pasivos muestran también un riesgo mayor de cáncer que los no convivientes con fumadores (un 25% más en el cáncer de pulmón respecto a los sujetos no fumadores). Cuando se produce el abandono del hábito tabáquico, se reduce el riesgo de forma importante después de 10-15 años.

■ Alcohol

El alcohol actúa como cocarcinógeno del tabaco en los casos de cáncer de boca, faringe, laringe y esófago. También se asocia a hepatocarcinoma y a cáncer de mama.

■ Dieta

Los factores que influyen en la dieta son los siguientes:

- **Grasas.** Las grasas saturadas se han relacionado fundamentalmente con el cáncer colorrectal y con el cáncer de mama.
- **Ahumados.** Se han relacionado con el cáncer de estómago.
- **Dieta rica en calcio.** Podría disminuir el riesgo de cáncer de colon.
- **Obesidad.** Se ha relacionado con un aumento en el número de cánceres de vesícula biliar, colon, endometrio y con los posmenopáusicos de mama.



Exposición ocupacional

Los agentes físicos, químicos o biológicos potencialmente cancerígenos en ámbito ocupacional son:

- **Cloruro de vinilo:** angiosarcoma hepático.
- **Aminas aromáticas:** vejiga.
- **Benceno:** leucemia mielógena aguda (LMA).
- **Asbesto:** pulmón, mesotelioma.
- **Polvo de madera:** fosas nasales.
- **Hidrocarburos aromáticos:** escroto.

Factores hormonales

Se deben considerar los siguientes factores hormonales:

- **Dietilestilbestrol (embarazo):** cáncer de células claras vaginal (hijas).
- **Embarazo:** disminuye el riesgo de cáncer de ovario y, si se produce en edades tempranas, también el de mama.
- **Menopausia tardía y menarquia precoz:** cáncer de mama, endometrio y ovario.
- **Multiparidad y relaciones sexuales promiscuas:** cáncer de cérvix.
- **Andrógenos:** cáncer de próstata.
- **Estrógenos posmenopáusicos** (terapia sustitutiva sin progestágenos): cáncer de útero.

Fármacos

Entre los fármacos con efectos sobre el cáncer se encuentran:

- **Agentes alquilantes:** LMA y cáncer de vejiga.
- **Inmunosupresores como la ciclosporina o los corticoides:** linfoma no Hodgkin (LNH).
- **Ácido acetilsalicílico:** parece disminuir el riesgo de cáncer de colon y mama.

Agentes biológicos

Los agentes biológicos vinculados al cáncer son:

- **VEB:** linfoma de Burkitt, cáncer de nasofaringe.
- **VHB y VHC:** hepatocarcinoma.
- **Papilomavirus:** cáncer de cérvix, vulva, ano y tumores de cabeza y cuello. Principalmente los tipos 16 y 18 (ocasionan el 70-75% de los tumores de cérvix).
- **HTLV-I:** leucemia de células T del adulto.
- **VIH:** LNH, sarcoma de Kaposi.
- **Helicobacter pylori:** cáncer de estómago.
- **Schistosoma haematobium:** Cáncer vesical de tipo escamoso o epidermoide.
- **Clonorchis sinensis:** colangiocarcinoma.

Casos clínicos

Señale la respuesta incorrecta respecto a la obesidad y el riesgo de cáncer:

- 1) La obesidad abdominal, que se puede medir por la circunferencia de la cintura, indica una asociación más fuerte con el riesgo de desarrollo de cáncer de colon.
- 2) El tejido adiposo produce cantidades en exceso de estrógenos, que se han asociado con riesgo de cáncer de mama y endometrio.
- 3) Las personas obesas tienen con frecuencia concentraciones mayores de insulina y del factor de crecimiento como la insulina-1 (IGF-1) en su sangre, lo que puede favorecer el desarrollo de algunos tumores.
- 4) No hay un claro beneficio en la disminución del riesgo de desarrollo de cáncer tras la pérdida de tejido adiposo, especialmente a nivel abdominal.

RC: 4

Respecto a los factores de riesgo de cáncer, señale la respuesta incorrecta:

- 1) En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha observado un aumento en la frecuencia de determinadas neoplasias, como el LNH y el sarcoma de Kaposi.
- 2) La obesidad ha sido relacionada con un aumento en la incidencia de cáncer de colon, endometrio y cáncer de mama premenopáusico.
- 3) La radiación ultravioleta tipo B tiene capacidad oncogénica.
- 4) Los pacientes tratados con radioterapia tienen un mayor riesgo a lo largo de su vida de desarrollar segundas neoplasias.

RC: 2

04 Tratamiento farmacológico en oncología

Orientación MIR

Este tema se pregunta poco. Se ha de señalar la importancia de los nuevos agentes antitumorales ya que, desde hace unos años, se ha empezado a preguntar sobre ellos. La herramienta fundamental deben ser los desgloses.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 153
- MIR 21-22, 144
- MIR 19-20, 73; MIR 19-20, 185
- MIR 18-19, 213; MIR 18-19, 214; MIR 18-19, 215
- MIR 16-17, 214-CG

Conceptos clave

- ◉ Los alquilantes actúan en cualquier parte del ciclo celular. Pueden producir segundas neoplasias, esterilidad y mielosupresión.
- ◉ La ciclofosfamida es un tóxico urotelial que puede producir cistitis hemorrágica y carcinomas uroteliales.
- ◉ El melfalán es el alquilante más leucemógeno. Se utiliza en el mieloma múltiple asociado a prednisona.
- ◉ El cisplatino es el alquilante más nefrotóxico y emetógeno.
- ◉ El metotrexato es mielosupresor, ya que inhibe una enzima implicada en el metabolismo del ácido fólico.
- ◉ La indicación más importante del 5-fluorouracilo es el cáncer colorrectal.
- ◉ La bleomicina produce neumonitis intersticial.
- ◉ La vincristina, el oxaliplatino y el paclitaxel característicamente producen neurotoxicidad.
- ◉ Las antraciclinas y el trastuzumab son cardiotóxicos.
- ◉ Los nuevos tratamientos biológicos pueden utilizarse en combinación con la quimioterapia por presentar un perfil de toxicidad diferente. Están revolucionando el mundo de la oncología.



4.1. Introducción

En las últimas décadas, el arsenal terapéutico en oncología ha experimentado un importante avance debido, en gran medida, al mejor conocimiento de la biología molecular y de las vías de señalización celular encargadas de la proliferación, apoptosis, neoangiogénesis y otros procesos vitales en el desarrollo neoplásico. Contamos hoy con más armas terapéuticas con diferente perfil de toxicidad y distinto mecanismo, lo que ha permitido su combinación, alterando en un número no despreciable de neoplasias su curso natural. Incluso algunas de ellas pasan a ser enfermedades crónicas (un claro ejemplo es la leucemia mieloide crónica [LMC] por cromosoma Philadelphia positivo, cuyo tratamiento consiste en la administración de imatinib, inhibidor de la tirosina-cinasa).

En este tema se van a desarrollar brevemente los fármacos más importantes de cada grupo farmacológico ► **MIR 19-20, 73**, de forma que se pueda tener una idea global de los elementos con los que cuenta el oncólogo en su práctica clínica habitual. Estos fármacos se pueden dividir de la siguiente manera:

- Quimioterápicos o citostáticos.
- Terapias hormonales.
- Terapias biológicas.
- Inmunoterapia.

4.2. Principios básicos de la quimioterapia

Las células tumorales no siguen un **crecimiento** exponencial sino **gompertziano**, en el que la razón de crecimiento declina tanto como la masa celular crece (es decir, presenta un crecimiento inicial elevado para ir disminuyendo según aumenta su tamaño).

El objetivo principal de la quimioterapia es la destrucción de las células rápidamente proliferativas mediante diferentes mecanismos como la alteración de procesos metabólicos del ADN, del ARN y de la síntesis proteica. Debido a esta acción general poco específica, se ocasiona la muerte de aquellas células sanas con un alto índice de proliferación (epitelios, folículos pilosos, células hematopoyéticas, etc.).

A causa de los diferentes mecanismos de acción de los **citostáticos**, existen múltiples esquemas de poliquimioterapia ► **MIR 21-22, 144** que incluyen varias fases del ciclo celular, con la intención de abarcar el mayor número posible de células tumorales, puesto que la destrucción celular por parte de dichos agentes sigue una cinética de primer orden; es decir, destruye un porcentaje fijo de células, pero no todas.

La mayor parte de los agentes antineoplásicos son más eficaces sobre las células que se están dividiendo que sobre las que están en reposo. Existe una relación inversa entre el número inicial de células (masa tumoral) y la curabilidad.

4.3. Tipos de quimioterapia

Los diferentes tipos de quimioterapia están estructurados en función del agente quimioterápico que se pauten en cada ocasión. A continuación, se describen estos agentes.

■ Agentes alquilantes

Constituyen el grupo de antineoplásicos más utilizados. Se unen mediante enlace covalente al nitrógeno de la guanina del ADN, alterando la transcripción y la replicación de este. Por este mecanismo son citotóxicos, carcinogénicos y mutagénicos afectan a células que se encuentran en cualquier fase del ciclo celular.

A largo plazo pueden producir azoospermia en varones y amenorrea por atrofia ovárica en las mujeres; asimismo, inducen la aparición de leucemias mieloblásticas en el 2% de los casos, porcentaje que aumenta si se añade radioterapia al tratamiento. El principal efecto adverso es la mielosupresión, dosis-dependiente. Son muy emetógenos.

Los agentes alquilantes se dividen en tres familias: mostazas nitrogenadas, alquilsulfonatos e hidracinas y triazinas.

Mostazas nitrogenadas

Son las siguientes:

- **Ciclofosfamida**. Antineoplásico de muy amplio espectro, se emplea en el tratamiento de neoplasias hematológicas (tanto leucemias como linfomas), cáncer de mama, cáncer microcítico de pulmón, sarcomas, neuroblastoma y retinoblastoma, así como en el acondicionamiento de determinados trasplantes de médula ósea. Como agente inmunosupresor, es de elección en el lupus, en las vasculitis necrotizantes, en el rechazo de trasplantes, en la artritis reumatoide y en las citopenias inmunitarias. Su efecto secundario más característico es la cistitis hemorrágica (5-10%), que se previene con hiperhidratación y con la administración de Mesna (2-sulfaniletansulfonato de sodio). Además de la mielosupresión, otros efectos son la pigmentación cutánea y de uñas, la alopecia y la estomatitis, la insuficiencia gonadal y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se puede administrar por vía oral (biodisponibilidad del 90%) y por vía venosa.
- **Ifosfamida**. Análogo del fármaco anterior, se emplea en neoplasias testiculares (germinales) y sarcomas. Es neurotóxico (de forma reversible y con predominio de clínica de sistema nervioso central) y más urotóxico (cistitis hemorrágica) que la ciclofosfamida.
- **Clorambucilo**. Posee biodisponibilidad oral del 100%. Se emplea en el tratamiento de síndromes linfoproliferativos como la leucemia linfática crónica (LLC) o la macroglobulinemia de Waldenström. Puede producir erupción cutánea, neumonitis intersticial y hepatotoxicidad, además del resto de efectos secundarios de los agentes alquilantes.
- **Melfalán**. Se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple. Tiene toxicidad acumulada en las células pluripotenciales (*stem*) y es el que con mayor frecuencia produce leucemias y síndromes mielodisplásicos secundarios.

Alquilsulfonatos

El alquilsulfonato empleado en quimioterapia es el siguiente:

- **Busulfán**. Su uso principal es en el acondicionamiento para el trasplante medular en leucemias y linfomas. En su toxicidad destaca la aplasia medular (por daño a la célula madre), la fibrosis pulmonar progresiva, el síndrome pseudo Addison, las cataratas y las convulsiones.



Hidracinas y triazinas

El compuesto químico empleado en esta categoría es:

- **Temozolomida.** Se administra por vía oral. Presenta gran liposolubilidad por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica, siendo, por ello, utilizado en tumores del SNC (habitualmente en gliomas de alto grado en combinación con la radioterapia). Como toxicidad más frecuente hay que destacar la hematológica (sobre todo, leucopenia y trombocitopenia).

■ Compuestos del platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino)

Los compuestos de platino son los únicos metales pesados que se utilizan como antitumorales. Se unen mediante enlace covalente al ADN y a las proteínas nucleares. Sus indicaciones son múltiples (cáncer testicular, pulmonar, de mama, digestivos, genitourinarios, linfomas, etc.), empleándose en casi todos los tipos tumorales en alguna de sus líneas. Dentro de sus efectos secundarios se puede destacar:

- **Cisplatino.** Se acumula en las células tubulares renales produciendo un fracaso renal agudo. Para evitarlo, se hidrata abundantemente al paciente y se le administra manitol para forzar la diuresis. También puede provocar insuficiencia renal crónica (por lo que es fundamental medir el aclaramiento de creatinina antes de su uso). Además, produce sordera, neuropatía periférica y tubulopatía renal. Es el antineoplásico más emetógeno, siendo característica la emesis retardada que puede durar hasta 5-6 días desde su administración. Desde hace unos años, se dispone de un nuevo fármaco antagonista de los receptores de la neurocinina-1 (involucrados en la patogenia de la emesis inducida por quimioterapia) como el aprepitant que, en combinación con otros fármacos, como el ondansetron (bloqueador de la serotonina), se utiliza en la profilaxis de la emesis inducida por esquemas altamente emetógenos, mejorando sensiblemente el control de esta.
- **Carboplatino.** Menos nefrotóxico, pero más hepatotóxico y mielotóxico (toxicidad limitante de dosis; sobre todo, trombocitopenia).
- **Oxaliplatino.** Tiene un poder nefrotóxico menor, pero con mayor efecto neurotóxico (es una de sus principales toxicidades limitantes de dosis) pudiendo aparecer de manera aguda (en forma de parestesias que empeoran con el frío o disestesias en extremidades o laringofaríngeas) o crónica, empeorando con los ciclos sucesivos del fármaco.

Todos los compuestos de platino son mielosupresores.

■ Antimetabolitos

Los antimetabolitos son sustancias que, debido a su similitud con compuestos naturales, actúan como falsos sustratos, interfiriendo en el metabolismo celular. Son activos en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular.

Metotrexato

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa. Es un medicamento que se elimina por vía renal y no lo hace

por diálisis, por lo que no se debe administrar si existe insuficiencia renal. Se acumula en el líquido pleural y peritoneal, liberándose posteriormente y causando toxicidad. No pasa al líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que hay que administrarlo de manera intratecal.

Está indicado en leucemias linfoblásticas agudas, linfomas, profilaxis y tratamiento de la afectación meníngea por leucemias o carcinomatosis, coriocarcinoma y sarcomas. Es fundamental medir sus niveles en sangre por si fuese necesario reducirlos con el uso de ácido folínico.

En cuanto a su toxicidad, presenta mielosupresión importante (se rescata con ácido folínico); es muy emético, y provoca fibrosis hepática crónica, nefrotoxicidad y mucositis grave. En la administración intratecal produce aracnoiditis, alteraciones de los pares craneales y encefalopatía desmielinizante. La toxicidad hematológica y la digestiva son limitantes de dosis.

Análogos de las pirimidinas

Son los siguientes:

- **Citarabina (ARA-C).** Su indicación principal son las leucemias mieloides agudas, aunque también se utiliza en las leucemias linfoblásticas agudas. La mielosupresión, los vómitos y la estomatitis son importantes efectos adversos. Además, es neurotóxico (cerebelo y neuropatía periférica) y hepatotóxico (ictericia colestásica).
- **5-fluorouracilo (5-FU).** Interfiere la síntesis de timidilato. Sus principales indicaciones son en el cáncer colorrectal, el gástrico y esofágico. El ácido folínico aumenta su actividad; por lo que se suele dar en combinación. Entre los principales efectos adversos son similares a la capecitabina (mucositis, diarrea, eritrodisestesia palmoplantar, etc.). Destaca el vasoespasma coronario como toxicidad rara pero característica.
- **Capecitabina.** Profármaco oral del 5-FU. En cuanto a su toxicidad, produce mielosupresión y toxicidad gastrointestinal, con estomatitis y diarrea ▶ **MIR 23-24, 153; MIR 18-19, 214**. Se ha descrito un síndrome de isquemia miocárdica y ataxia cerebelosa. Presenta como efecto característico el síndrome mano-pie (dolor, hinchazón, adormecimiento, cosquilleo o enrojecimiento, e incluso lesiones ampollas).
- **Gemcitabina.** Hay que destacar su toxicidad hematológica (principalmente en forma de trombopenia). Muy utilizada en combinación o en monoterapia en cáncer de pulmón, páncreas y vía biliar.

Análogos de las purinas

Se emplean los siguientes:

- **Fludarabina.** Análogo de la adenosina, derivado del antiviral vidarabina (ARA-A). Se emplea en síndromes linfoproliferativos crónicos (leucemia linfática crónica y linfoma no Hodgkin de bajo grado). Es mielotóxico e inmunosupresor, aumentando el riesgo de infecciones oportunistas (a destacar *Pneumocystis jirovecii*). Puede provocar anemia hemolítica autoinmunitaria.
- **Pentostatina (2-desoxicoformicina).** Análogo de la adenosina. Es inhibidor de la adenosindeaminasa. Sus principales indicaciones son la tricoleucemia y los síndromes linfoproliferativos crónicos T. Es un potente inmunosupresor. Es hepatotóxico y provoca toxicidad gastrointestinal.
- **Cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 2-CDA).** Se emplea en el tratamiento de la tricoleucemia.
- **6-mercaptopurina.** Interfiere en la formación de ácidos guanílico y adenílico. Se utiliza en las fases de mantenimiento del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Produce hepatotoxicidad (necrosis celular y colestasis intrahepática), mielosupresión y pancreatitis.



Pemetrexed

Se comporta como un antifolato multidiana que ejerce su acción mediante la inhibición de múltiples enzimas, entre las que se encuentra la timidilato-sintetasa. Su vía de administración es la intravenosa. Se emplea principalmente en combinación con platino o en monoterapia en el cáncer de pulmón de célula no pequeña no-escamoso.

Como toxicidades más frecuentes destacan la mielosupresión, la hepatotoxicidad y la astenia. Es necesario administrar, durante su utilización, tratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂.

■ Alcaloides de origen vegetal

Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina y vinflunina)

Los alcaloides de la vinca impiden la formación de microtúbulos, uniéndose a la tubulina e inhibiendo su polimerización; con ello alteran la metafase en el proceso de división celular. Se utilizan en leucemias linfoblásticas agudas y en los linfomas no Hodgkin y Hodgkin.

La vincristina se emplea en el tumor de Wilms. La vinblastina se usa, además, en el cáncer testicular. La vinorelbina se utiliza en el cáncer de mama y de pulmón. La vinflunina es el alcaloide de la vinca más moderno, empleándose en la actualidad en el cáncer de vejiga.

La principal toxicidad de la vincristina es la neuropatía periférica y autonómica. Además, puede provocar síndrome de secreción inadecuada de ADH y mielotoxicidad. La vinblastina ocasiona hepatotoxicidad y fotosensibilidad, aunque es menos neurotóxica.

Taxanos (docetaxel y paclitaxel)

Los taxanos alteran los microtúbulos (los fijan). Ampliamente utilizados en oncología, destacan por su uso en los cánceres de pulmón, ovario y mama. Entre sus efectos adversos se distinguen las reacciones de hipersensibilidad durante la infusión, la neuropatía periférica (sobre todo con el paclitaxel), las arritmias cardíacas (bloqueo auriculoventricular y taquicardia ventricular), la mielotoxicidad, los edemas en miembros inferiores (docetaxel) y el síndrome de fuga capilar (docetaxel).

Recientemente se ha comercializado una forma de paclitaxel unido a la albúmina (nab-paclitaxel), que muestra mayor efectividad y presenta menor toxicidad.

■ Inhibidores de la topoisomerasa

Epipodofilotoxinas (etopósido)

Estos fármacos inhiben la topoisomerasa II, enzima que repara el ADN. El etopósido (VP-16) se emplea en el carcinoma de pulmón (microcítico fundamentalmente), linfomas no Hodgkin y en los cánceres testiculares. Produce mielosupresión (a expensas de leucopenia) y reacciones de hipersensibilidad (en forma de fiebre, hipotensión y broncoespasmo).

Antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina)

Se clasifican también como antibióticos antitumorales. Actúan inhibiendo la topoisomerasa II. Se emplean en neoplasias hematológicas y en otros muchos tumores (por ejemplo, cáncer de mama, sarcomas y cáncer de ovario). Su principal efecto adverso es la cardiotoxicidad, que puede ser aguda (arritmias, pericarditis, miositis) o crónica irreversible (dependiente de la dosis acumulada) con insuficiencia cardíaca refractaria, que se potencia con la radioterapia y otros fármacos como trastuzumab o pertuzumab. Además, producen mielosupresión, estomatitis y alopecia intensa.

Son fármacos muy vesicantes; con la extravasación pueden producir necrosis cutáneas. Existen formas liposomiales que disminuyen en parte la toxicidad del fármaco.

Irinotecan (CPT-11) y topotecán

Ambos fármacos actúan sobre la topoisomerasa I. Se administran de forma intravenosa, existiendo a su vez una formulación oral para el topotecán. La toxicidad más frecuente del irinotecán es digestiva (principalmente diarrea) y hematológica, siendo la más destacable del topotecán la hematológica.

El irinotecán se utiliza en los cánceres colorrectal y gástrico; mientras que el topotecán se emplea en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (segunda línea), y en los de cérvix y ovario.

■ Antibióticos antitumorales

Dactinomicina o actinomicina-D

Inhibe la síntesis de ADN por medio de unión a nucleótidos. Se utiliza en el rhabdomyosarcoma, en el tumor de Ewing y en el carcinoma trofoblástico.

Bleomicina

Causa lesiones en el ADN (roturas de cadena única o doble cadena). Se emplea en el tratamiento de linfomas no Hodgkin y Hodgkin y en el carcinoma testicular. Se utiliza para pleurodesis en derrames pleurales malignos. Su toxicidad principal es la neumonitis intersticial (10%), relacionada con la edad y con la dosis, aunque también pueden aparecer reacciones alérgicas y toxicidad mucocutánea.

Mitomicina C

El uso de este fármaco ha quedado relegado a los tumores del canal anal. Como efecto secundario los pacientes pueden desarrollar síndrome hemolítico urémico (con fracaso renal y anemia microangiopática).

■ Otros agentes

Hidroxiurea

Inhibe la enzima nucleótido reductasa y, por tanto, la síntesis de ADN. Se utiliza en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos, en



los que es el fármaco de elección. Su principal efecto tóxico es la mielosupresión, que limita la dosis, pero se recupera rápidamente al suspenderla.

Dacarbazina

Agente alquilante que sustituye a la procarbazina en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. También se empleó en el tratamiento del melanoma previamente a la introducción de la inmunoterapia. Produce toxicidad hematológica tardía y mantenida.

L-asparaginasa

Es la única enzima que se utiliza como fármaco antitumoral. Reduce los niveles extracelulares de asparagina, de la que dependen los linfocitos. Su indicación es la leucemia linfoblástica aguda. Es un fármaco muy tóxico; presenta reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), hemorragias (por disminución de factores de coagulación, por lo que hay que medir los niveles de fibrinógeno), necrosis hepática, hiperlipidemia, fracaso renal agudo y pancreatitis (5%).

Mitotano

Agente tóxico para las mitocondrias, que se emplea en la suprarrenalectomía médica en el carcinoma suprarrenal y en el síndrome de Cushing ectópico.

Tretinoína (ácido alotransretinoico o atra)

Fármaco que induce a la diferenciación y maduración de células tumorales. Provoca remisiones cortas en leucemia promielógena aguda (LAM M3). Como efecto secundario más llamativo presenta el llamado síndrome de fuga capilar (fiebre, infiltrados pulmonares y edema cutáneo).

4.4. Tratamiento endocrino

■ Glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona y dexametasona)

Los glucocorticoides se utilizan en casi todos los tratamientos de linfomas y de leucemias linfoides (puesto que son fármacos linfocitolíticos). Poseen un uso extendido (principalmente, la dexametasona por su potencia y bajo efecto mineralocorticoide) para el manejo de múltiples complicaciones en oncología, tales como lesiones cerebrales con edema vasogénico, astenia tumoral, síndrome de vena cava superior, compresión medular y carcinomatosis peritoneal entre otras.

Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran el síndrome de Cushing, inmunosupresión, osteoporosis y retención hidrosalina.

■ Antiandrógenos (bicalutamida)

Fármacos que bloquean los receptores de los andrógenos en tejidos periféricos. Están indicados en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, junto con análogos de las gonadotropinas.

■ Antiestrógenos (tamoxifeno y fulvestrant)

El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos. El principio activo se une al receptor de los estrógenos y trabaja como un agonista/antagonista débil en función del tejido en el que se encuentren (antagonista en mama, y agonista a nivel endometrial y óseo).

Se emplea como tratamiento adyuvante en cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, y como tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Pueden causar amenorrea, aumentar el riesgo de tromboembolismos y de padecer carcinoma de endometrio. Reducen el riesgo de muerte de causa cardiovascular y evita la osteoporosis.

El fulvestrant es un antagonista potente y selectivo del receptor de estrógenos. Se administra vía intramuscular. Está indicado en el cáncer de mama metastásico en progresión a tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas. Entre sus efectos adversos destaca la astenia, los sofocos y las artralgias.

■ Progestágenos (acetato de megestrol y medroxiprogesterona)

Se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama y en el de endometrio. Actualmente se utilizan, sobre todo, como agentes estimulantes del apetito. Aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos.

■ Inhibidores de la aromatasas (anastrozol, letrozol y exemestano)

Existen tres generaciones de este grupo de fármacos, siendo los de tercera generación los utilizados realmente en la clínica; a su vez, se dividen en esteroideos (exemestano) y no esteroideos (anastrozol y letrozol). Inhiben la vía enzimática, que convierte los andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos, principal fuente de estrógenos en la mujer posmenopáusica.

Están indicados en la adyuvancia y en la fase metastásica del cáncer de mama hormonosensible en mujeres posmenopáusicas, habiéndose demostrado más eficaces que el tamoxifeno **MIR 18-19, 213**.

Como principales efectos secundarios hay que destacar que provocan osteoporosis (al contrario del tamoxifeno, que protege el hueso), artralgias, mialgias y sofocos.

■ Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (goserelina, leuprorelina)

Se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, ya que disminuyen los niveles de andrógenos con o sin antiandrógenos (es neces-



rio asociarlos al menos una semana, para evitar el efecto estimulante que puede tener sobre la secreción de testosterona durante los primeros días).

Como efectos secundarios más frecuentes se distinguen sofocos, impotencia, sudoración, cefalea y depresión.

■ Análogos de la somatostatina (octreotide)

Se emplean en el tratamiento sintomático de los pacientes con tumores neuroendocrinos secretores (como tratamiento sintomático del síndrome carcinoide) y metastásicos con captación positiva en el OctreoScan o PET con Ga68-DOTA (técnica de medicina nuclear que detecta aquellas zonas con gran cantidad de receptores de somatostatina). Suprimen la liberación de péptidos gástricos y pancreáticos. Puede aparecer hiperglucemia como efecto indeseable.

■ Acetato de abiraterona

Pequeña molécula que inhibe de forma irreversible el citocromo CYP17 (incluida la 17,20 liasa y la 17 α -hidroxilasa), que bloquea la síntesis de esteroides a nivel suprarrenal. Está indicado, con prednisona, para:

- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (independientemente de haber realizado tratamiento con docetaxel previamente).
- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico sensible a la castración en combinación con análogos de la GnRH.

4.5. Tratamiento biológico

■ Inhibidores de ciclinas

La pérdida de regulación del ciclo celular por alteraciones de la vía ciclina D-CDK4/6 es frecuente en el cáncer de mama luminal. Esta observación ha llevado a la identificación de CDK4/6 como una diana terapéutica.

Por ello se han desarrollado inhibidores selectivos de CDK4/6 como palbociclib, ribociclib y abemaciclib. Están indicados en pacientes con cáncer de mama hormonossensible (y HER-2 negativo) metastásico en primera línea en combinación con inhibidores de la aromatasa o fulvestrant (si previamente habían progresado en curso de tratamiento o en los 12 primeros meses tras finalizar inhibidores de aromatasa).

Sus principales efectos adversos son las citopenias, el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso y, especialmente en el caso de abemaciclib, las diarreas.

■ Inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa

La familia de las poli-ADP-ribosa-polimerasa (o PARP) son un conjunto de proteínas implicadas en la reparación del ADN por rotura de una sola

cadena. En pacientes con alteraciones somáticas o germinales en enzimas de la reparación del ADN de doble cadena (como *BRCA*), las proteínas PARP se encargan de la reparación del ADN.

Se han desarrollado inhibidores farmacológicos de las proteínas PARP como olaparib, niraparib o rucaparib. Una de sus principales indicaciones es en mujeres con carcinoma seroso de ovario de alto grado avanzado y con mutación de *BRCA* (somática o germinal) en respuesta a tratamiento con quimioterapia basada en platino. Sus principales efectos adversos son la astenia, náuseas/vómitos y las citopenias.

■ Anticuerpos monoclonales

Junto con los inhibidores multikinasa (IMK), los anticuerpos monoclonales han revolucionado la terapéutica en oncología en la última década. Su mecanismo de acción se basa en bloquear bien el ligando circulante mediante la unión de este con el anticuerpo (por ejemplo, el bevacizumab con el VEGF), bien mediante la unión directa con el receptor, impidiendo la unión con su ligando, evitando la señal de transmisión intranuclear (como en el caso del cetuximab y del EGFR).

La **Figura 4.1** resume las diferentes vías de señalización intracelular y sus receptores transmembrana sobre los que pueden actuar diferentes fármacos (tanto anticuerpos monoclonales como los ITK).

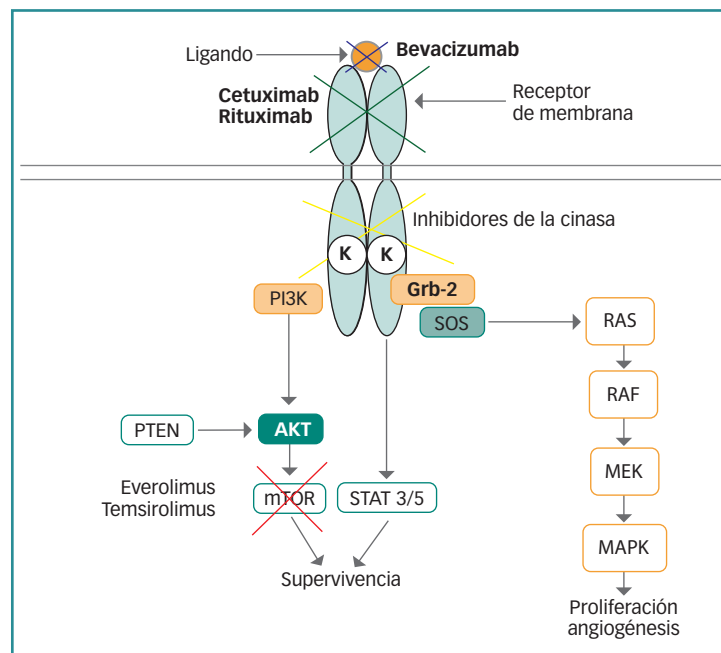


Figura 4.1. Mecanismo de acción de los nuevos fármacos en oncología.

A continuación, se resumen los más importantes:

- **Bevacizumab.** Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Se une a todas las isoformas del VEGF-A e impide su asociación con el receptor del VEGF 1 y 2 (VEGFR) en la superficie de células endoteliales, produciendo la inhibición de la angiogénesis tumoral. Hay que destacar como efectos secundarios más característicos los siguientes: HTA (20-50%, siendo grave en el 10-15% de los casos), alteraciones en el proceso de cicatrización de las heridas (se recomienda suspenderlo y reintroducirlo al menos 4 semanas antes o después de una intervención



quirúrgica o procedimiento invasivo), perforación gastrointestinal, hemorragias (la más frecuente es la epistaxis), fenómenos tromboembólicos arteriales, proteinuria (5%), leucoencefalopatía posterior reversible, etc. Como se puede observar son efectos secundarios muy distintos a los de la quimioterapia clásica (mielotoxicidad, alopecia, emesis y mucositis).

- **Cetuximab.** Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). EGFR se sobreexpresa en una amplia variedad de tumores sólidos (colon, pulmón, cabeza y cuello, y páncreas, entre otros). Se une a EGFR evitando la homodimerización o la heterodimerización del receptor. Este fenómeno impide la autofosforilación del receptor y el inicio de la cascada de señalización intracelular de EGFR. Está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen *KRAS/NRAS/BRAF* de tipo nativo **MIR 16-17, 214-CG**.
- Como toxicidad característica, presenta *rash* acneiforme (efecto secundario más frecuente, hasta el 90% de los pacientes lo desarrolla), que se resuelve tras suspender el tratamiento; así como toxicidad ungueal, hipomagnesemia, entre otras. El desarrollo de toxicidad cutánea parece ser un marcador de actividad antitumoral **MIR 18-19, 215**.
- **Rituximab y obinotuzumab.** Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno de membrana CD20. Indicados en el tratamiento de leucemia linfática crónica y linfomas no Hodgkin de linfocitos B. Entre las toxicidades más frecuentes se encuentran las reacciones infusionales (aunque pueden producirla todos) con fiebre, escalofríos, urticaria, hipotensión, cefalea, angioedema, entre otras; el síndrome de liberación de citocinas (paso de múltiples citocinas intracelulares al torrente sanguíneo tras la destrucción masiva de linfocitos CD20+ por rituximab); el síndrome de lisis tumoral, y la linfopenia.
- **Trastuzumab y pertuzumab.** Anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados IgG1 dirigido contra el dominio extracelular de HER-2/neu. La sobreexpresión de HER-2/neu se observa en el 20-30% de los cánceres de mama y se asocia a neoplasias más agresivas. Están indicados en el contexto neoadyuvante/adyuvante, así como en enfermedad metastásica (esta última en combinación con taxanos: trastuzumab—pertuzumab— docetaxel). Su toxicidad característica es la cardíaca, que es el efecto secundario más grave (aparece en el 5-7% de los pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia y hasta en el 30% si se asocia a antraciclinas). Es preciso monitorizar la función cardíaca durante el tratamiento, ya que puede presentar disfunción sistólica con insuficiencia cardíaca congestiva asociada. Suele ser reversible tras suspender el tratamiento y responde a las medidas terapéuticas habituales. También produce diarrea leve y autolimitada.

Inhibidores de cinasas

Actúan inhibiendo la cascada de transmisión a nivel intracelular, en diferentes puntos, en función de los fármacos. Muchos de ellos actúan sobre múltiples dianas, impidiendo la proliferación celular y la angiogénesis. Los más importantes son los siguientes:

- **Sunitinib.** Inhibidor multikinasa (IMK) del VEGFR 1-3, PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), c-kit, FLT3 y RET. Indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib, y en primera línea de cáncer renal metastásico en pacientes de buen e intermedio pronóstico. Toxicidad más importante: hipotiroidismo, HTA, diarrea, náuseas, astenia, muco-

sitis, cardiopatía isquémica, despigmentación cutánea, mielotoxicidad o sangrado entre otras.

- **Imatinib.** IMK de las proteínas BCR-ABL, c-kit y PDGFR. Utilizado en leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda con t(9;22) y en los GIST. Toxicidades más frecuentes: náuseas, diarrea, edemas (son típicas las "ojeras"), mielotoxicidad y hepatotoxicidad.
- **Sorafenib.** IMK de VEGFR 2 y 3, PDGFR, c-kit, FLT3 y RAF. Indicado en el hepatocarcinoma y en el carcinoma renal metastásico. Toxicidad: eritrodiseñesia palmoplantar (síndrome mano-pie), HTA, isquemia cardíaca, hemorragias, etc.
- **Lapatinib.** Inhibidor de la tirosina-quinasa (ITK) acoplada a los receptores del factor de crecimiento epidérmico EGFR (ErbB1) y HER-2 (ErbB2). Aprobado su uso en combinación con capecitabina en cáncer de mama metastásico HER-2 positivo en progresión a otros tratamientos anti-HER-2. Toxicidad: astenia, náuseas, diarrea, alteraciones cutáneas y cardiotoxicidad.
- **Erlotinib o gefitinib.** ITK del EGFR que bloquea la transducción de señales de este. Indicado en primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico con mutación de EGFR (las más frecuentes: delección del exón 19 o mutación L858R del exón 21). Toxicidad: cutánea (*rash* acneiforme, sequedad), ocular, diarrea, vómitos o neumonitis intersticial entre otras.
- **Osimertinib.** Es un ITK irreversible de EGFR para pacientes con CPNM con mutación de escape de EGFR T790M.
- **Dabrafenib y vemurafenib.** Inhibidores de cinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en *BRAF* conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Las mutaciones *BRAF* se han identificado de manera muy frecuente en tipos de cáncer específicos, siendo aproximadamente el 50% melanomas. La mutación *BRAF* observada con mayor frecuencia es la V600E, que representa aproximadamente el 90% de las mutaciones *BRAF* observadas en melanoma. Está indicado en el tratamiento en monoterapia o en combinación con trametenib y cobimetinib (respectivamente) de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF* V600.
- **Trametenib y cobimetinib.** Inhibidores reversibles, altamente selectivos, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad cinasa, de las cinasas *MEK-1* y *MEK-2*. La proteína MEK, presente en la vía que regula el crecimiento y la muerte de las células, desempeña un papel importante en el desarrollo del melanoma metastásico.

Inmunoterapia

La inmunoterapia ha cambiado el paradigma del tratamiento oncológico en los últimos años. Su estrategia para atacar a las células neoplásicas es completamente diferente a la de quimioterapia "clásica", los inhibidores de cinasas u otros anticuerpos monoclonales.

La masa tumoral está formada por las células tumorales junto a las células del microambiente tumoral, los tejidos de sostén del medio extracelular y los vasos/neovasos sanguíneos. Dentro de las células del microambiente tumoral se encuentran células del sistema inmunitario que podrían reconocer los antígenos de las células tumorales como extraños y atacar a las células tumorales. Las células tumorales son capaces de inhibir la segunda señal activadora de linfocitos en la sinapsis inmunológica por medio de la expresión de ciertas proteínas en su superficie como PD-L1 y de inducir la expresión de CTLA-4 en los linfocitos.

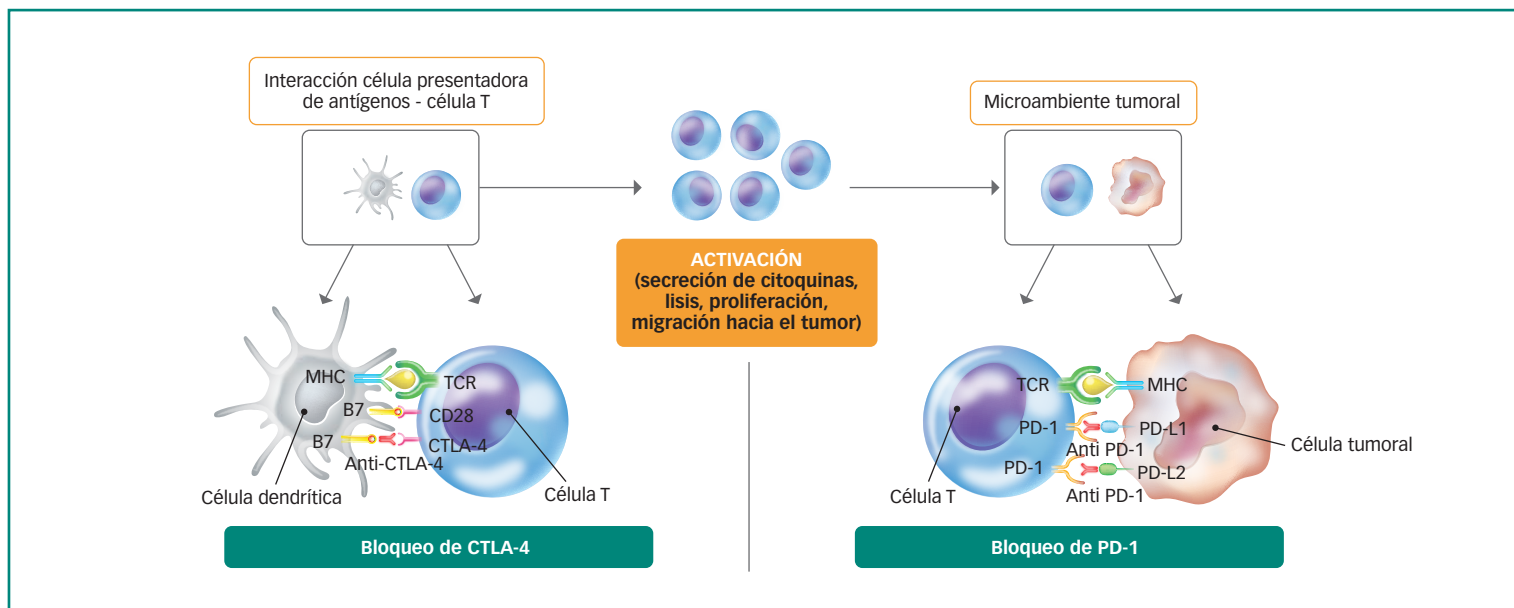


Figura 4.2. Mecanismo de acción de la inmunoterapia.

APC: célula presentadora de antígenos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor célula T.

El bloqueo entre la interacción entre CTLA-4 y B7 (entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos) y PD-1 con PD-L1 (entre la célula tumoral y el linfocito T fundamentalmente) **MIR 19-20, 185** da lugar a una mayor activación linfocitaria contra las células tumorales, de tal forma que es el propio sistema inmune el que consigue la muerte de las células neoplásicas (**Figura 4.2**).

Algunos de los agentes de inmunoterapia más importantes en el momento actual son:

- **Ipilimumab.** Es un anticuerpo monoclonal (IgG1) anti-CTLA-4 completamente humano que se une a la superficie de los linfocitos T CD4 y CD8 (activados impidiendo la interacción de CTLA-4 con su ligando B7 (CD80/CD86). El bloqueo de CTLA-4 conduce a la activación y proliferación de los linfocitos T, infiltración de los linfocitos T en el microambiente tumoral y posterior muerte de las células tumorales. Está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico/irreseccable (en monoterapia o en combinación con nivolumab) y carcinoma renal metastásico (en combinación con nivolumab).
- **Nivolumab.** Anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4, que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. Está indicado en pacientes con melanoma adyuvante (en monoterapia) o metastásico/irreseccable (en monoterapia o en combinación con ipilimumab), carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico (en monoterapia tras la progresión a quimioterapia), carcinoma renal metastásico (en monoterapia tras progresión a tratamiento con inhibidores de cinasa o en combinación con ipilimumab en primera línea), linfoma de Hodgkin clásico (en recaída o refractario a trasplante autólogo y brentuximab-vedotina), carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico/recurrente (en monoterapia tras una primera línea basada en platino) y carcinoma urotelial metastásico/irreseccable (en monoterapia tras una primera línea basada en platino).
- **Pembrolizumab.** Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD-1, de mecanismo idéntico a nivolumab. Entre sus múltiples indicaciones destaca el tratamiento de pacientes con CPNM metastá-

sico (en monoterapia con una expresión en las células tumorales de PD-L1 por inmunohistoquímica igual o superior al 50%). Asimismo, también está indicado en pacientes con melanoma metastásico/irreseccable (en monoterapia), carcinoma urotelial metastásico/irreseccable (en monoterapia tras una primera línea basada en platino), carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico/recurrente (en monoterapia tras una primera línea basada en platino) o linfoma de Hodgkin clásico (en recaída o refractario a trasplante autólogo y brentuximab-vedotina) entre otras indicaciones.

- **Atezolizumab.** Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une al ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1). Está indicado en pacientes con carcinoma urotelial metastásico/irreseccable (en monoterapia después del fracaso tras una primera línea basada en platino o en primera línea en pacientes no candidatos a cisplatino con una expresión tumoral de PD-L1 mayor o igual al 5%) y en pacientes con CPNM metastásico (en monoterapia tras una primera línea basada en platino).

Asimismo, el uso creciente de la inmunoterapia ha traído consigo un nuevo elenco de efectos adversos de carácter “inmunomediado”. La activación del sistema inmune por los agentes de inmunoterapia puede, no solo producirse en el microambiente tumoral, sino también tener lugar en diversos órganos sanos del resto del organismo. Es por ello por lo que se pueden producir efectos adversos tipo autoinmune (las células de nuestro sistema inmune atacan tejidos sanos) consecuencia de la administración de la inmunoterapia.

Los órganos más afectados debido a la inmunoterapia son la tiroides (en forma de hipotiroidismo, habitualmente), el colon (en forma de colitis, con dolor abdominal y productos patológicos en heces) y el hígado (en forma de hepatitis con elevación de AST/ALT). Pero puede producirse en prácticamente cualquier otro órgano del cuerpo (**Figura 4.3**) habiendo casos descritos de: artritis, pleuropericarditis, miositis, hipofisitis, nefritis, etc. El tratamiento inicial de la mayoría de los efectos adversos inmunomediados (excepto en los endocrinológicos) pasa por el uso de corticoides orales o endovenosos como inmunosupresores.



Inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR

La vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR es una de las principales rutas de señalización intracelular desencadenada tras la activación de receptores transmembrana, implicada en proliferación celular y supervivencia. Actualmente existen dos fármacos implicados en esta vía de señalización:

- **Alpelisib.** Inhibidor de la subunidad α de PI3K (o PIK3CA). Está indicado en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metas-

tático luminal HER-2 negativo y con mutación somática de PIK3CA tras progresión a tratamiento endocrino de primera línea. Toxicidad más frecuente: erupción cutánea, hiperglucemia y diarreas.

- **Everolimus.** Inhibidor selectivo mTOR. Aprobado su uso en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos, en cáncer de mama o cáncer renal metastásico (tras fallo de tratamiento antiangiogénico y con ITKs). Toxicidad más frecuente: astenia, mucositis oral, neumonitis, citopenias, hiperglucemia o hiperlipidemia entre otros.

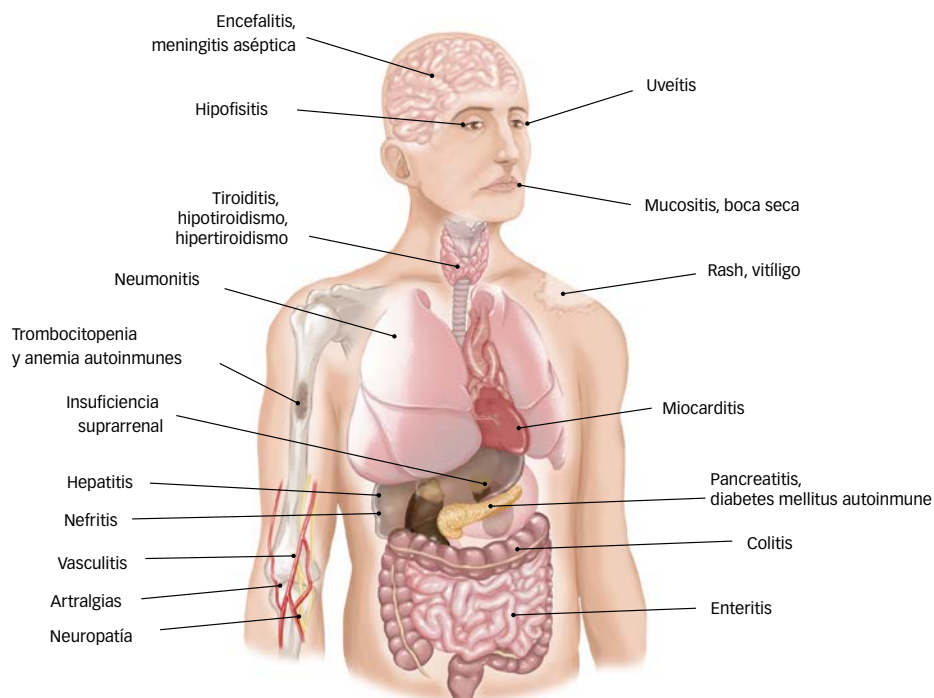


Figura 4.3. Elenco de efectos adversos de la inmunoterapia.

Casos clínicos

Señale la respuesta incorrecta:

- 1) Uno de los efectos adversos que puede producir la ciclofosfamida es la cistitis hemorrágica, que puede ser prevenida mediante hidratación y administración de mesna.
- 2) El metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa. Entre sus toxicidades destaca la mielosupresión, fibrosis hepática crónica, nefrotoxicidad y mucositis grave.
- 3) El cisplatino es un fármaco muy emetógeno, pero carece de nefrotoxicidad.
- 4) La neumonitis intersticial está entre los efectos adversos producidos por la bleomicina.

RC: 3

Señale la respuesta correcta:

- 1) Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de membrana CD20.
- 2) Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del EGFR, cuya toxicidad característica es la cardíaca, siendo necesario el control de la función cardíaca durante el tratamiento.
- 3) Dabrafenib es un inhibidor de cinasas RAF. La mutación *BRAF* que se observa con mayor frecuencia es la V600E, siendo la más frecuente de las mutaciones de *BRAF* en melanoma.
- 4) Ipilimumab potencia los linfocitos T bloqueando la señal estimuladora del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T.

RC: 3



Tratamiento radioterápico en oncología

Orientación MIR

La oncología radioterápica, aunque no de alta rentabilidad, es una disciplina de la que conviene conocer los aspectos fundamentales resumidos en este tema, ya que podemos encontrar de manera constante una o dos preguntas referidas a la misma.

Preguntas MIR

► MIR 22-23, 144

► MIR 21-22, 158

Conceptos clave

- La radiación induce un detrimento tumoral por acción directa o, más frecuentemente, indirecta por radicales libres.
- Disponemos de teleterapia (o radioterapia de haz externo) y braquiterapia, con tres modalidades: intersticial, endocavitaria y "en molde".
- La radioterapia tiene un papel decisivo en el tratamiento de los cánceres de mama y próstata, entre otros, así como en el de las metástasis óseas y cerebrales.
- En oncología también se usa la radioterapia con intención hemostática.
- Las ventajas de la protonterapia son la mejor distribución de las dosis y la menor irradiación del tejido sano circundante.



5.1. Conceptos generales

La Oncología radioterápica es la rama de la medicina que concierne a la generación, conservación y divulgación de la información relacionada a las causas, la prevención y el manejo del cáncer mediante la aplicación terapéutica de radiación ionizante.

La radioterapia es la modalidad clínica enfocada en el empleo de radiación ionizante para el tratamiento de enfermedades neoplásicas malignas, y, en algunas ocasiones, en el tratamiento de enfermedades benignas (schwannoma vestibulares, malformaciones arteriovenosas, paragangliomas, neuralgias del trigémino, arritmias cardíacas, oftalmopatía de Graves, osteoartritis, queloides, entre otras).

5.2. Objetivo

El objetivo de la radioterapia es suministrar una dosis de radiación a un volumen tumoral determinado y minimizar el daño posible en los órganos de riesgo adyacentes **con intención curativa, paliativa** (aminorar síntomas como dolor, obstrucción o sangrado) **o de prevención** de síntomas/eventos óseos relacionados (por ejemplo, fracturas óseas, dolor oncológico o daño neurológico por compresión medular). Por lo tanto, dependiendo del escenario clínico, el propósito de la radioterapia puede ir desde el control de síntomas derivados del tumor hasta un control local que disminuya el riesgo de recaída locoregional y tener un impacto en la supervivencia global del paciente.

El hecho de que una partícula de energía determinada (por ejemplo, electrones, fotones o protones) ceda la energía que transporta en el medio material que penetra se denomina ionización. El gray (Gy) es la unidad de medida de radiación absorbida por el medio en el que la partícula de energía atraviesa. En otras palabras, 1 gray equivale a la absorción de energía de 1 julio por 1 kilogramo de tejido.

El mecanismo por el cual la radiación ionizante produce un detrimento tumoral es por acción directa (daño al ADN tumoral) o indirecta (radicales libres formados durante la radiólisis del agua del medio intracelular), siendo esta última la más frecuente.

5.3. Técnicas

Una de las cuestiones importantes dentro de la Oncología radioterápica es encarar una situación clínica con la técnica apropiada. En general hay dos técnicas a disposición:

- **Teleterapia o radioterapia de haz externo.** Esta técnica refiere a la proyección de la radiación a través del espacio. En este grupo destaca la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia estereotáctica corporal (SBRT/SABR) o radiocirugía (SRS).
- **Braquiterapia.** Esta técnica hace referencia a la terapia a corta distancia. Se puede subdividir en tres grupos según la ubicación física de las fuentes radioactivas: braquiterapia intersticial que consiste en la colocación de fuentes radioactivas directamente en el tumor o lecho tumoral (por ejemplo, cáncer de mama, próstata, cérvix, endometrio, piel o sarcoma de tejidos blandos); braquiterapia intracavitaria donde la fuente radioactiva se coloca dentro de una cavidad corporal y contra una estructura tumoral (por ejemplo, cáncer de endometrio, cérvix o nasofaríngeo); y, braquiterapia en molde que es la colocación de fuentes radioactivas en la superficie de la piel que presenta un tumor

► MIR 21-22, 158.

5.4. Cáncer de mama

La radioterapia juega un rol esencial y crítico en el manejo del cáncer de mama. Reduce el riesgo local de recurrencia y ha demostrado tener un impacto positivo en la supervivencia global, siendo este último el objetivo principal del tratamiento.

Entre las indicaciones de la radioterapia en cáncer de mama destacan:

- **Carcinoma *in situ* postmorectomía.**
- **Radioterapia adyuvante tras cirugía de mama conservadora en el estadio temprano (estadio I-IIA).**
 - Boost de radioterapia en el lecho tumoral en pacientes con características de alto riesgo (< 50 años, alto grado histológico, márgenes quirúrgicos focalmente positivos) en el estadio temprano.
 - Pacientes que tras cirugía conservadora de mama sin afectación ganglionar (N0) pero tumores T2, alto grado histológico, triple negativo y una linfadenectomía limitada (< 10 ganglios linfáticos), se recomienda la irradiación ganglionar profiláctica.
 - Irradiación parcial de la mama se puede plantear en pacientes *BRCA* negativo, > 50 años, carcinoma ductal infiltrante luminal A o B que midan ≤ 2 cm (pT1), márgenes quirúrgicos negativos ≥ 2 mm, y sin invasión linfovascular.
- **Estadio localmente avanzado.**
 - Irradiación ganglionar regional tras cirugía conservadora de mama con ≥ 4 ganglios afectados en estadios localmente avanzados.
 - Radioterapia adyuvante a la pared torácica postmastectomía en pacientes con afectación ganglionar regional o pacientes con tumores T3-T4 sin afectación ganglionar regional.
- **Radioterapia paliativa en el estadio IV** (avanzado o metastásico) con intención de control de síntomas.

5.5. Cáncer de próstata

La radioterapia, dependiendo del estadio, se utiliza con finalidad de control local/bioquímico, supervivencia, o, paliativo.

Las técnicas radioterápicas usadas en el cáncer de próstata incluye la radioterapia externa (IMRT, SBRT), braquiterapia y protonterapia (siendo esta última técnica la más costosa).

- **Estadio localizado.**
 - La cirugía y la prostatectomía radical muestran resultados similares en control local y supervivencia global en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. La radioterapia muestra distintas ventajas con respecto a la cirugía, entre las que destacan: complicaciones asociadas a la operación (sangrado o efectos relacionados a las transfusiones sanguíneas), riesgos asociados a la anestesia (infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar), menor riesgo de incontinencia urinaria, y mayor posibilidad de preservación de la función eréctil a corto plazo. Entre las desventajas del tratamiento radioterápico implica un mayor tiempo de tratamiento, y, aparición de toxicidad urinaria (cistitis rádica) y digestiva (proctitis rádica).



- **Estadio localmente avanzado** en pacientes con afectación ganglionar regional (N1).
- **Estadio avanzado.**
 - La radioterapia cumple un papel importante en estadio metastásico con baja carga tumoral (≤ 3 metástasis óseas en pelvis o cuerpos vertebrales y ausencia de metástasis viscerales) donde se ha objetivado un beneficio en la supervivencia.
 - Progresión oligometastásica.
 - Tratamiento paliativo.
- **Radioterapia de rescate** en el lecho quirúrgico en casos de recidiva bioquímica postoperatoria sin enfermedad a distancia.

5.6. Metástasis óseas

El sitio más frecuente de metástasis óseas es el esqueleto axial (columna vertebral, pelvis y costillas). La columna lumbar es la localización más común de metástasis ósea. El fémur proximal vendría a ser la zona más común de afectación ósea metastásica en el esqueleto apendicular.

El síntoma más común es el dolor progresivo localizado, aunque en ocasiones puede irradiarse a otras áreas. El dolor irradiado no siempre indica pinzamiento nervioso porque puede ser ocasionado por espasmos musculares.

La indicación de la radioterapia en metástasis óseas se puede resumir en dos escenarios:

- **Intención antiálgica.** La radioterapia puede ser efectiva para aliviar el dolor con una efectividad en el alivio parcial en torno a un 60-90% y un alivio completo en torno a un 30-50% de los pacientes.
- **Prevención de eventos óseos relacionados** (fracturas patológicas, dolor oncológico o compresión medular).

5.7. Metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales representan la lesión intracraneal más frecuente en adultos. Su incidencia en los últimos años está creciendo como consecuencia del aumento de la supervivencia en los pacientes oncológicos por los avances en las terapias oncológicas y por la mayor accesibilidad del uso de la resonancia magnética. El tumor primario más frecuente responsable de las metástasis cerebrales es el carcinoma de pulmón, seguido del cáncer de mama.

Entre los síntomas más frecuente destaca la cefalea, debilidad motora, convulsiones, alteración del lenguaje y la disfunción cerebelosa. La mayoría de las metástasis se ubican en el hemisferio cerebral (80%) en la unión de la corteza gris-blanca.

La prueba de elección es la **resonancia magnética** donde generalmente en la secuencia T1 se objetiva de forma iso- o hipointensa, mientras que, en la secuencia T2 se aprecia hiperintensa con captación de contraste.

El uso de **corticoide**, en la mayoría de los casos, mejora de forma efectiva el edema y los déficits neurológicos provocados por la afectación metastásica a nivel cerebral.

La decisión de usar una terapia local (cirugía y/o radioterapia) deberá considerar factores como: tamaño de las metástasis, localización de la lesión en

el parénquima cerebral, número de metástasis, presencia de síntomas neurológicos, y la probabilidad de respuesta de la terapia sistémica específica. En los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas con una terapia dirigida por características particulares del perfil molecular del tumor primario (por ejemplo, osimertinib en el carcinoma de pulmón no microcítico EGFR mutado, alectinib en el reordenamiento de ALK en el cáncer de pulmón, ipilimumab más nivolumab en el melanoma *BRAF* mutado), la terapia local podría diferirse.

La **radioterapia holocraneal** continúa siendo el tratamiento estándar en pacientes seleccionados con afectación metastásica difusa cerebral (≥ 5 metástasis cerebrales). En los últimos años ha surgido la evidencia que, en casos seleccionados, el uso de radioterapia holocraneal con protección de hipocampos permite un menor declive neurocognitivo.

La **radiocirugía** exclusiva se recomienda, sobre la radioterapia holocraneal, en los pacientes con 1-4 metástasis irresecables (a excepción del carcinoma microcítico de pulmón donde se recomienda el uso de la radioterapia holocraneal) con un tamaño menor de 4 cm debido a una mayor preservación de la función neurocognitiva y mejor calidad de vida.

En los casos en el que la terapia inicial fue la cirugía, se recomienda la RT postoperatoria del lecho quirúrgico o radioterapia holocraneal para mejorar el control de la enfermedad a nivel intracraneal.

5.8. Radioterapia hemostática

El sangrado en los pacientes oncológicos puede ocurrir hasta en un 10% de casos en estadios avanzados, y es un signo que impacta de forma negativa en la calidad de vida. La efectividad hemostática de la radioterapia usualmente se objetiva en las primeras sesiones. Generalmente, se explica por una mayor adhesión de las plaquetas en el endotelio vascular.

A largo plazo, el efecto que se mantiene se debe a la fibrosis inducida por la radioterapia en los vasos sanguíneos combinada con la remisión tumoral. Las situaciones más frecuentes donde se usa la radioterapia con intención hemostática son:

- Hemoptisis en el cáncer de pulmón.
- Sangrado vaginal por neoplasia de cérvix o de endometrio.
- Hematuria en el cáncer de vejiga o próstata.
- Hemorragia digestiva/hematemesis en el cáncer del tracto digestivo.

5.9. Protonterapia

Es una modalidad de la radioterapia que utiliza los protones como partícula de energía. A diferencia de otras partículas de energía, los protones comportan una mejor distribución de la dosis y una menor irradiación del tejido sano circundante. Tiene una relevancia importante en pacientes con larga supervivencia (en especial en la población pediátrica) donde los beneficios en la disminución de la toxicidad tardan en los órganos alrededor de la zona a irradiar, permiten una mejora de la calidad de vida (menor riesgo de efectos adversos derivado de la radiación) y se reduce el riesgo de desarrollar segundos tumores. Por otra parte, en tumores radiorresistentes abre la posibilidad de un aumento de dosis respetando los límites en los órganos de riesgos adyacentes.



Las **indicaciones clínicas** de la protonterapia, donde está justificado su uso, son las siguientes:

- Tumores en población pediátrica, localizados en el sistema nervioso central o próximos a órganos de riesgo (corazón, médula espinal, pulmones).
- Tumores primarios o metastásicos ► **MIR 22-23, 144** en la médula espinal/columna vertebral donde la tolerancia de la médula espinal pueda ser sobrepasada.
- Tumores oculares, incluyendo melanomas oculares.

- Tumores en base de cráneo o próximos (senos paranasales, cavidad nasal).
- Pacientes con síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad.
- Reirradiación donde exista un riesgo de superar las dosis de tolerancia de un órgano de riesgo.

No hay evidencia suficiente de las ventajas de la protonterapia con respecto a otras partículas de energía en los tumores de cabeza y cuello, mama, pulmón, tracto gastrointestinal, ginecológicos ni próstata.

Casos clínicos

En relación con la indicación de irradiación parcial del cáncer de mama, señale la respuesta correcta:

- 1) No está indicada en pacientes posmenopáusicas.
- 2) Solo la pueden recibir pacientes diagnosticadas de carcinoma *in situ*.
- 3) Es de elección en pacientes con ganglios positivos.
- 4) No se debe emplear cuando hay más de un foco tumoral o lesiones multicéntricas.

RC: 4

De entre los siguientes, señale el tumor en el que la braquiterapia no es una alternativa efectiva de tratamiento:

- 1) Adenocarcinoma de endometrio estadio I-B grado 2.
- 2) Carcinoma ductal infiltrante de mama tras intervención quirúrgica del lecho tumoral con margen cercano.
- 3) Glioblastoma multiforme resecado parcialmente.
- 4) Adenocarcinoma de próstata T1N0M0 Gleason 6.

RC: 3



06

Urgencias oncológicas

Orientación MIR

Es un tema secundario dentro del manual de Oncología. Lo que más se pregunta es la etiología del síndrome de la vena cava superior. Hay que leer los conceptos clave y no emplear más tiempo del debido.

Preguntas MIR

► MIR 21-22, 155; MIR 21-22, 156

► MIR 12-13, 129-BL

Conceptos clave

- El tumor primario que más metástasis vertebrales produce es el cáncer de pulmón.
- Ante la menor sospecha de síndrome de compresión medular hay que administrar de inmediato dexametasona.
- Un dolor en la columna vertebral torácica que empeora a pesar de medidas conservadoras y con decúbito supino, debe hacer sospechar de la existencia de una compresión medular.
- El síndrome de vena cava superior suele ser debido al cáncer de pulmón (microcítico) y, en segundo lugar, a linfomas torácicos.
- La urgencia metabólica más frecuente en oncología es la hipercalcemia.
- El síndrome de lisis tumoral es más frecuente en neoplasias hematológicas de alta replicación (Burkitt, leucemias linfoblásticas agudas, etc.).
- Para prevenir el síndrome de lisis tumoral es útil el suero salino, el alopurinol y la alcalinización de la orina.
- Hay que pensar en un cuadro de obstrucción intestinal ante la presencia de dolor abdominal tipo cólico, vómitos, estreñimiento con ausencia o disminución de expulsión de gases y distensión abdominal.
- La mucositis es un efecto secundario muy frecuente de los agentes citotáticos, que a veces incluso requiere analgesia con morfínicos y nutrición parenteral.



La atención del paciente oncológico en Urgencias no representa un alto porcentaje de todos los pacientes que acuden a Urgencias. Algunas series concluyen que en torno al 5-10% de los pacientes que acuden a Urgencias son oncológicos. Existen varias urgencias médicas en pacientes oncológicos (**Figura 6.1**) que se exponen a continuación.

6.1. Síndrome de compresión medular

Se produce por la invasión, atrapamiento o desplazamiento de la médula o raíces nerviosas de la cola de caballo por una enfermedad neoplásica. Constituye la tercera complicación neurológica más frecuente tras las metástasis cerebrales y las encefalopatías toxicometabólicas. Es una de las más limitantes, y afecta a un 5-10% de los pacientes oncológicos.

El principal factor pronóstico es el estado neurológico previo al inicio del tratamiento, por lo que es fundamental un diagnóstico precoz y la instauración de maniobras terapéuticas tan rápido como sea posible.

Se estima que podría afectar al 3-5% de los pacientes con cáncer, y que el 10% de los pacientes con metástasis óseas pueden desarrollarla. La tendencia a producir metástasis óseas y compresión medular depende del tipo de tumor.

El más frecuente es el mieloma, seguido de los cánceres de próstata, mama y pulmón. La afectación más frecuente es en tórax (60-70%), lumbosacra (13-66%) y cervical (4-15%). La compresión medular puede ser múltiple en el 4-16% de los casos.

El diagnóstico clínico es de sospecha:

- **Dolor.** Es persistente y localizado; por lo general, a nivel del segmento afectado, que aumenta con los movimientos, la maniobra de Valsalva y la percusión sobre las apófisis espinosas.
- **Pérdida progresiva de fuerza.** Resulta más frecuente en miembros inferiores. Si se afecta la columna cervical, puede darse un estado de tetraplejía.
- **Alteraciones motoras.** Ocasionan parestesias e hipoestesia en el territorio afectado. Suelen ser posteriores al dolor y preceden a los síntomas sensitivos.
- **Alteraciones sensitivas.** Se presentan cuando hay compresión medular posterior o completa. La clínica más frecuente es entumecimiento y parestesias ascendentes.
- **Alteraciones autonómicas.** Cursan con impotencia, incontinencia o retención. Indican un mal pronóstico.
- La **RMN urgente** es el método diagnóstico de elección.

Es esencial establecer un diagnóstico clínico precoz de la compresión medular (**Figura 6.2**), ya que la evolución futura depende del tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro y la actuación.

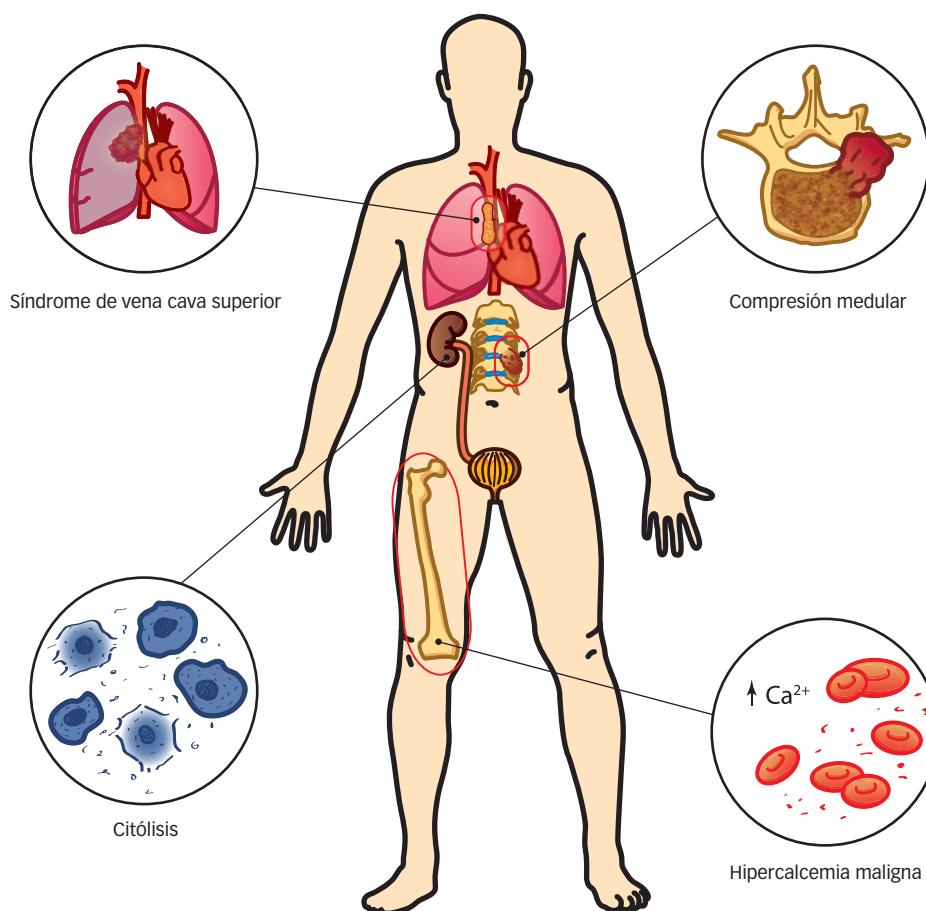


Figura 6.1. Urgencias oncológicas.

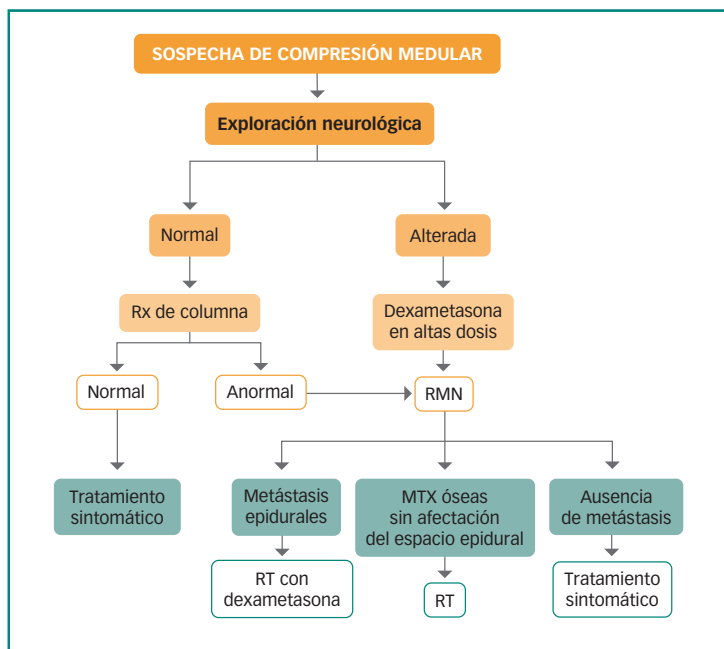


Figura 6.2. Manejo clínico-terapéutico de la compresión medular.

De la rapidez de instauración del tratamiento va a depender, en gran medida, que el cuadro sea, o no, irreversible.

- **Corticoides.** Se deben administrar ante la más mínima sospecha clínica. Se iniciará un tratamiento con dexametasona a dosis altas (10-16 mg en bolo i.v., después 4-6 mg/6 horas durante 48 horas, y posteriormente vía oral con pauta descendente).
- **Tratamiento específico:**
 - Cirugía descompresiva (en pacientes con esperanza de vida > 6-12 meses, con raquis inestable y alternativas terapéuticas eficaces para la neoplasia).
 - Radioterapia (en pacientes cuya cirugía no esté indicada o bien tras la cirugía si no hay contraindicación). Suele ser la técnica de elección en la mayoría de los casos.

6.2. Síndrome de la vena cava superior

El síndrome de vena cava superior (SVCS) **MIR 21-22, 156** es la expresión clínica de la obstrucción total o parcial al flujo sanguíneo en la cava superior en su trayecto hacia la aurícula derecha. La obstrucción al flujo de la vena cava puede ser consecuencia de la invasión o de la compresión externa de enfermedades neoplásicas, de fibrosis secundaria a inflamación o de trombosis.

Actualmente, la causa más frecuente es la neoplasia de pulmón (el cáncer no microcítico es el más habitual debido a su mayor frecuencia respecto al carcinoma microcítico), siendo responsable del 70% de los casos, y en los linfomas del 5-15%.

La clínica suele ser progresiva y gradual, siendo el síntoma más frecuente y precoz la disnea seguida de hinchazón facial y de miembros superiores; y como signos clínicos más habituales se encuentran la ingurgitación venosa yugular y la presencia de circulación colateral en tórax. La tríada clásica se define como edema en esclavina (cara, cuello y ambas regiones supraclav-

viculares) (Figura 6.3), circulación colateral toracobraquial, y cianosis en cara y extremidades superiores.

Otros síntomas habituales son somnolencia, cefalea, vértigo, acúfenos, alucinaciones y convulsiones. Suele aparecer empeoramiento de la clínica cuando el paciente se inclina hacia adelante, en decúbito o con la maniobra de Valsalva.

Recuerda

- Las cuatro T del mediastino anterior son: tiroides, timoma, teratoma y el terrible linfoma.

El **diagnóstico** es clínico, objetivándose en la radiografía de tórax una masa en el mediastino superior derecho en el 85% de los casos, y un derrame pleural derecho en el 25%. Entre el 2-4% de los pacientes con carcinoma broncogénico presentan una obstrucción de la vena cava superior a lo largo de su evolución. La principal prueba diagnóstica es la TC torácica con contraste.

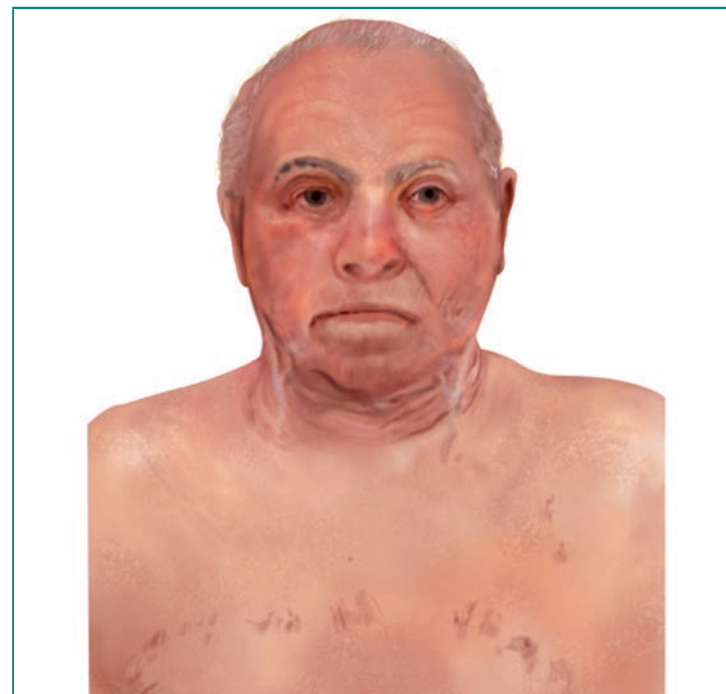


Figura 6.3. Paciente con edema en esclavina.

Tratamiento

El SVCS no es una urgencia vital, salvo que exista además obstrucción traqueal, por lo que debe alcanzarse un diagnóstico histológico antes que instaurar un tratamiento con radioterapia o quimioterapia. El tratamiento consiste en:

- **Medidas generales:**
 - **Reposo** en cama con cabecera elevada y **oxigenoterapia**, para reducir la presión venosa.
 - **Diuréticos y dieta hiposódica** para reducir el edema. La respuesta es inmediata, aunque puede precipitar una trombosis.
 - **Corticoides.** Administración de dexametasona en dosis altas.
 - **Heparina de bajo peso molecular.** Se administran dosis terapéuticas en caso de trombo intracava o asociado a catéter y dosis profilácticas en su ausencia, a no ser que existan contraindicaciones para su uso.



• Tratamiento específico:

- **Radioterapia.** En la actualidad, el SVCS rara vez constituye una urgencia radioterápica. Está indicada en pacientes con SVCS sintomático, pero no inestables en los que la respuesta a la quimioterapia no haya resuelto o no se espera que resuelva la clínica compresiva.
- **Quimioterapia.** Es el tratamiento de elección en tumores quimiosensibles (linfomas, cáncer microcítico de pulmón, tumor de células germinales, entre otros). Se debe instaurar en función del tipo histológico.
- **Stent endovascular.** Indicado en pacientes que requieran una mejora rápida (por ejemplo, insuficiencia respiratoria) y no sean tumores quimiosensibles. No interfiere en el diagnóstico histológico.

6.3. Neutropenia febril

La neutropenia febril es un evento frecuente en los pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico que se asocia a una morbilidad elevada que requiere una actuación tanto diagnóstica como terapéutica precoz que, en la mayoría de los casos, es empírica (Tabla 6.1). Se define como la presencia de una temperatura oral $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos tomas consecutivas $> 38^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, junto con un recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ (o $< 1.000/\text{mm}^3$ si se prevé que descienda en 48 horas), en pacientes que han sido sometidos recientemente a un tratamiento oncológico.

OMS	GRAVEDAD
Grado I: entre 1.500-1.999	Leve: entre 500-1.000
Grado II: entre 1.000-1.499	Moderada: entre 100-499
Grado III: entre 500-999	Grave: < 100
Grado IV: < 500	

Tabla 6.1. Clasificación de la neutropenia.

Los pacientes neutropénicos tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones graves, junto con alteraciones en la respuesta inflamatoria que pueden dificultar la detección de la infección. La causa de la neutropenia suele ser múltiple: corticoterapia, quimioterapia, radioterapia y alteración de los mecanismos de defensa, tanto humorales como celulares, que son inherentes al propio tumor (sobre todo en linfomas, leucemias y mielomas).

■ Etiología

Es importante destacar que hasta en el 20-50% de los casos de neutropenia febril la etiología es desconocida. Las causas más frecuentes son infecciones por gérmenes gramnegativos (los más habituales son *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*) seguido de los gérmenes grampositivos (destacando *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*). Presentan una incidencia aumentada de microorganismos multirresistentes y de etiología fúngica respecto a otros subgrupos de pacientes (debida al uso de quimioterápicos, corticoides, catéteres, nutrición parenteral, etc.).

■ Diagnóstico

Es importante destacar que en el paciente neutropénico son frecuentes las manifestaciones atípicas como la falta de pus y, en ocasiones, una extensa necrosis tisular. Es fundamental tener en cuenta la existencia de un posible

foco infeccioso (tos, síndrome miccional, celulitis y diarrea, entre otros) y la presencia o no de un proceso neoplásico con ruptura de barreras fisiológicas.

Las infecciones más frecuentes son la septicemia, la infección pulmonar, la relacionada con catéteres y la que afecta a boca y orofaringe. Por tanto, aparte de una anamnesis y de una exploración física rigurosas, se debe solicitar una analítica de sangre completa con gasometría venosa (para conocer el pH y el lactato), hemocultivos diferenciales (extracción de vía periférica y del catéter para intentar dilucidar si el origen de la bacteriemia es el catéter), urocultivo, coprocultivo (si existe diarrea) y radiografía de tórax.

En caso de mala evolución en 48-72 horas, se deberán repetir los cultivos. Si la evolución es tórpida en 1-2 semanas y, en función de la clínica, se ha de valorar la realización de una TC para descartar abscesos o un proceso fúngico sistémico (aspergilosis o candidiasis hepatoesplénica). Se debe evaluar la conveniencia de solicitar otros cultivos en función de la clínica (esputo, exudado de herida, líquido ascítico, etc.).

■ Tratamiento

La **neutropenia febril** es una situación de gravedad que conlleva una elevada mortalidad. Por ese motivo, se debe iniciar un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro de forma rápida según se indica en la Figura 6.4.

Se han desarrollado varias escalas en un intento de predecir los casos de alto riesgo, donde las complicaciones son probables. El instrumento más utilizado es el índice MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) (Tabla 6.2). Los pacientes con una puntuación superior o igual a 21 tienen bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones.

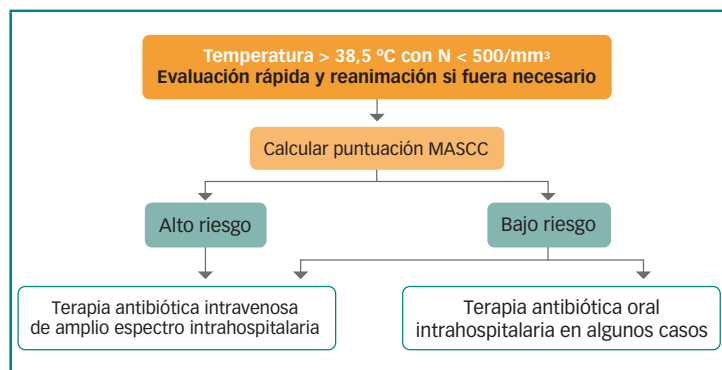


Figura 6.4. Manejo inicial de la neutropenia febril.

PUNTOS	CARACTERÍSTICAS
5	Asintomático o síntomas leves
5	No hipotensión (PAS > 90 mmHg)
4	No EPOC
4	No infección fúngica previa
3	No deshidratación que requiera fluidoterapia
3	Síntomas moderados
3	Paciente ambulatorio
2	Edad < 60 años

PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 6.2. Índice MASCC para la evaluación del riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos.



Pacientes de bajo riesgo

En algunos casos de bajo riesgo, la terapia intravenosa puede ser sustituida por la vía oral de manera segura. Son candidatos aquellos pacientes hemodinámicamente estables que no tienen una leucemia aguda o datos de fallo orgánico, que no tienen neumonía, sin catéter venoso central y sin infección grave de tejidos blandos.

Existe un grupo de pacientes de bajo riesgo que pueden tratarse de forma ambulatoria (β -lactámico [amoxicilina-clavulánico] asociado a quinolona [ciprofloxacino] o una quinolona en monoterapia como el moxifloxacino), si se cumplen una serie de requisitos: ausencia de foco infeccioso salvo si procede de un catéter o de las vías urinarias, carencia de criterios de sepsis grave, condiciones sociales del paciente que permitan realizar el tratamiento ambulatorio y una buena evolución tras llevar a cabo tratamiento antibiótico intravenoso tras 24 horas en observación.

Pacientes de alto riesgo

Los pacientes con alto riesgo deben ingresar para realizar terapia con antibióticos por vía intravenosa de manera rápida:

- **Monoterapia en primera línea.** Debe incluir un fármaco con actividad antipseudomonas. Las quinolonas y aminoglucósidos no se aceptan en monoterapia. Opciones:
 - Piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 horas i.v.).
 - Cefepima (2 g/8 horas i.v.).
 - Meropenem (1 g/8 horas i.v.).

- **Terapia con dos fármacos en segunda línea.** Su uso está indicado para casos complicados (hipotensión o neumonía) o sospecha de resistencia antimicrobiana.

Se emplean las siguientes opciones:

- Piperacilina-tazobactam + un aminoglucósido.
- Cefepima + un aminoglucósido.
- Meropenem + un aminoglucósido.

Las opciones de aminoglucósidos son las siguientes:

- Gentamicina.
- Amikacina.
- Tobramicina.

Las que siguen son indicaciones para añadir al tratamiento empírico vancomicina o daptomicina:

- Sospecha clínica de infección relacionada con catéter (por ejemplo, bacteriemia, celulitis).
- Colonización conocida por neumococo que se ha hecho resistente a penicilina y cefalosporina o *Staphylococcus aureus*, resistente a metilicina (SARM).
- Cultivo positivo para grampositivos.
- Hipotensión.
- Mucositis grave si se ha administrado previamente profilaxis con fluoroquinolonas.

La **Figura 6.5** resume el procedimiento de actuación ante la neutropenia febril.

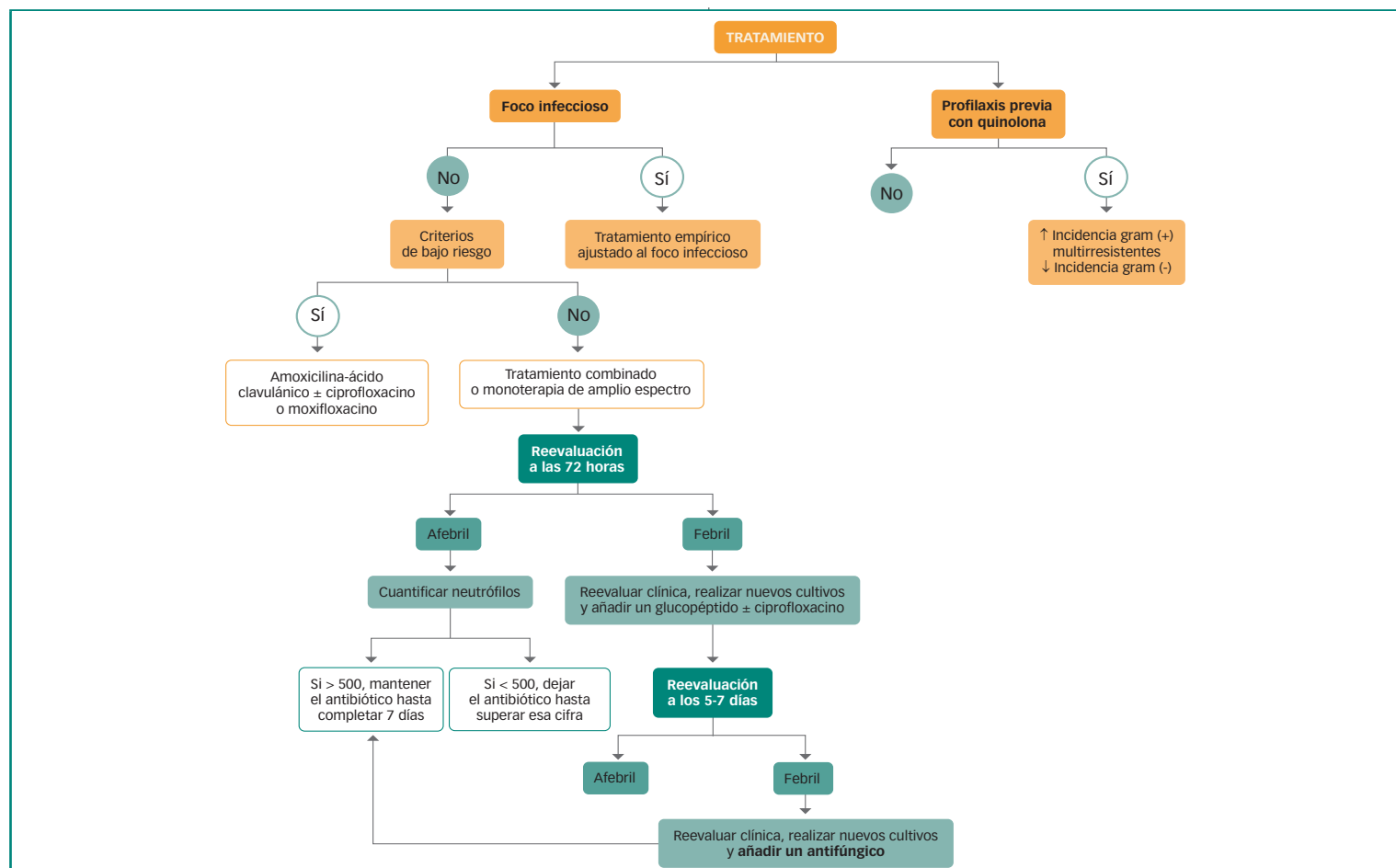


Figura 6.5. Tratamiento de la neutropenia febril.



Recuerda

- Si la fiebre persiste después de 5 días de tratamiento, hay que pensar en la posibilidad de una infección fúngica y añadir al tratamiento un antifúngico.

Uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF o GM-CSF)

La terapia con factores estimulantes de colonias sigue estas pautas:

- **Profilaxis primaria.** Siempre que el esquema quimioterapéutico utilizado tenga un riesgo de producir neutropenia superior al 20%.
- **Profilaxis secundaria.** Indicada en pacientes que experimentan complicaciones neutropénicas después del primer ciclo de quimioterapia (que no recibieron profilaxis primaria con factores estimulantes), en los que disminuir la dosis de quimioterapia comprometería la evolución de la supervivencia.
- **Tratamiento de la neutropenia febril.** Se encuentra indicado en los siguientes casos:
 - Hipotensión, *shock* o fracaso multiorgánico.
 - Neutropenia < 100/mm³.
 - Neutropenia prolongada (> 10 días).
 - Infección fúngica.
 - Neumonía.
 - Debut febril estando hospitalizado.
- **Neutropenia afebril.** En este caso no está indicado.

6.4. Hipercalcemia maligna

La hipercalcemia se define como la elevación de calcio total por encima de 10,5 mg/dL y de calcio iónico mayor de 1,4 mmol/L. La hipercalcemia maligna es la urgencia metabólica más frecuente en oncología, con una incidencia global del 15-20%, pudiendo aparecer hasta en un tercio de los pacientes con cáncer, mostrándose con mayor incidencia en el mieloma, en el cáncer de mama y en el carcinoma epidermoide de pulmón.

Aunque la causa más habitual de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, en los pacientes hospitalizados la causa más frecuente es el cáncer.

Recuerda

- La causa más frecuente de hipercalcemia en un paciente ambulatorio es el hiperparatiroidismo primario. En un paciente ingresado, el cáncer.

Los mecanismos por los que un tumor puede provocar hipercalcemia son los siguientes:

- **Humoral** (80% de casos). Por secreción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP).
- **Osteólisis** (15-20% de los casos). Por reabsorción ósea por parte de osteoclastos.
- **Producción de vitamina D.** Sobre todo, en linfomas.
- **Producción de PTH.** Es raro en tumores distintos a los adenomas paratiroideos.

Los factores potenciadores son la inmovilidad, la deshidratación y la insuficiencia renal prerrenal. Asimismo, los tratamientos hormonales (estrógenos, antiestrógenos, andrógenos), diuréticos tiazídicos y el tratamiento con vitamina D o calcio. La clínica depende más de la velocidad del aumento de la calcemia que de la cifra final.

Recuerda

- La tríada "somnolencia-sed-poliuria" obliga a descartar una hipercalcemia.

Los síntomas son con frecuencia de inicio insidioso, inespecíficos y difíciles de distinguir de los debidos a la enfermedad de base, a su tratamiento o a la morbilidad asociada, por lo que es necesario un alto grado de sospecha. La somnolencia ocurre en el 50% de los pacientes. Otros síntomas incluyen sed, poliuria, vómitos, anorexia, estreñimiento, dolor abdominal y cuadro confusional.

Tratamiento

La intensidad del tratamiento depende de la gravedad de los síntomas y del estadio de la enfermedad. Se tratará a aquellos pacientes con un calcio corregido mayor de 13 mg/dL y a aquellos cuyas cifras sean superiores a 10,5 mg/dL, y además estén sintomáticos. Es improbable que el tratamiento aumente la supervivencia en hipercalcemias graves; en estos casos, algunos autores defienden únicamente el tratamiento sintomático.

- **Hidratación.** Es la medida más importante. Se administrarán 1.000 mL de suero salino fisiológico en 1 hora, seguido de un ritmo de infusión de 3-6 L/24 horas.
- **Furosemida** (20-40 mg/6-8 horas i.v.). Si no se controla y no se corrige, se deberán emplear bifosfonatos: ácido zoledrónico (4 mg i.v. en infusión de suero salino fisiológico [SSF] de 100 mL en 15 minutos).
- **Otros fármacos.** Cuando no haya respuesta tras administrar ácido zoledrónico, se emplearán:
 - Calcitonina (4-8 UI/kg/6-12 horas i.m. o s.c.).
 - Corticoides.

Recuerda

- $\text{Ca corregido (mg/dL)} = \text{Ca medido (mg/dL)} + (4\text{-albúmina g/dL}) \times 0,8$ ▶ MIR 21-22, 155 .

Los bifosfonatos (pamidronato, zoledronato) asociados reducen de forma eficaz y rápida el calcio sérico, sin apenas efectos secundarios (es necesario vigilar la función renal). Los corticoides pueden ser útiles (sobre todo, en tumores como linfomas y mielomas), pero su mecanismo de acción es lento (5-7 días), por lo que no son eficaces en la fase aguda.

La calcitonina es el hipocalcemizante más rápido que existe, siendo útil cuando hay que reducir de forma rápida los niveles de calcio, o cuando la hidratación enérgica y los diuréticos están contraindicados (insuficiencia renal o cardíaca graves).



6.5. Síndrome de lisis tumoral

El tratamiento quimioterápico eficaz de los tumores puede precipitar la liberación de potasio, fosfato, ácido úrico y otros productos de degradación de las células.

Las manifestaciones clínicas se derivan de los trastornos electrolíticos producidos. Estas manifestaciones son las siguientes:

- Hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia y acidosis láctica.
- Hipocalcemia secundaria a la hiperfosfatemia, produciendo tetania e irritabilidad muscular intensa.

El síndrome de lisis tumoral se produce con frecuencia en el linfoma de Burkitt, en la leucemia linfoblástica aguda y en otros linfomas de alta malignidad, como el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Aparece entre el primer y el quinto día después de concluida la quimioterapia.

Recuerda

- Alcalinizar la orina es útil para disolver los cálculos de ácido úrico.

■ Tratamiento

Es fundamental la prevención de dicho síndrome, sobre todo en aquellas neoplasias altamente replicativas muy sensibles al tratamiento, y en aquellas situaciones con elevada carga tumoral. Esto se consigue con hidratación abundante con suero salino, alopurinol y alcalinización de la orina con bicarbonato (para mantener pH urinario > 7).

La rasburicasa es una enzima urato oxidasa recombinante que transforma el ácido úrico en alantoína, que a su vez es hidrosoluble y se elimina fácilmente por la orina, disminuyendo los niveles de ácido úrico en 3-4 horas. Se puede usar desde un inicio o reservarse para los casos en los que no es suficiente con las medidas anteriores.

6.6. Obstrucciones oncológicas

■ Obstrucción intestinal

Se define como la interrupción del tránsito intestinal secundaria a una causa mecánica o funcional. Entre un 3-5% de los pacientes con una neoplasia avanzada desarrollan esta complicación, presentándose con mayor frecuencia en los casos de cáncer de colon (10-25%) y de ovario (5-40%). Conviene recordar que también existen otras causas no tumorales de obstrucción (20-35%) en el paciente oncológico (neuropatía, uso de fármacos [opiáceos, antidepresivos, espasmolíticos], adherencias, impactación fecal, etc.). Por orden de frecuencia, son las siguientes:

- **Obstrucción de intestino delgado.** Adherencias en mayor proporción que las hernias externas (70-80% del total).
- **Obstrucción de intestino grueso.** El carcinoma es más frecuente que la diverticulitis del sigma, y dicha diverticulitis, a su vez, es más frecuente que el vólvulo (mayor del 90% del total).

La fisiopatología de la obstrucción intestinal se resume en la **Figura 6.6**.

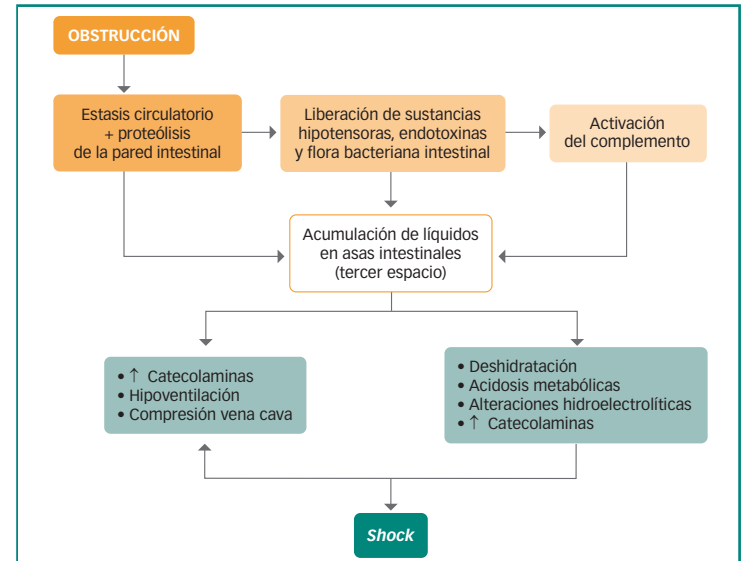


Figura 6.6. Fisiopatología de la obstrucción intestinal.

Puede faltar alguno de estos síntomas, sobre todo si es un cuadro suboclusivo, que es la situación más habitual en pacientes oncológicos terminales.

Recuerda

- En general, hay que pensar en obstrucción intestinal ante la presencia de: dolor tipo cólico + vómitos + estreñimiento con ausencia o disminución en la expulsión de gases + distensión abdominal.

El **diagnóstico** se basa en la clínica y en la radiografía de abdomen, si es posible en bipedestación (se observan niveles hidroaéreos, asas distendidas, edemas de pared) (**Tabla 6.3** y **Figura 6.7**). Otras pruebas útiles son el tránsito baritado, el enema opaco y la TC abdominal (es la técnica más precisa ya que se localiza el punto y la causa de la obstrucción).

INTESTINO DELGADO		INTESTINO GRUESO	
Completa	Incompleta	Válvula ileocecal competente	Válvula ileocecal incompetente
• Distensión de asas con niveles hidroaéreos que se agrupan en patrón de escalera • Disminución o ausencia de gas distal	• Menor distensión • Presencia de gas distal • Dificil de diferenciar con íleo adinámico (en él, el colon aumenta de tamaño) y la OIG con válvula ileocecal incompetente (no gas distal)	• Distensión del colon anterior a la obstrucción • Ausencia de gas distal, si la obstrucción es completa	• Distensión de colon e intestino delgado con ausencia de gas distal, si la obstrucción es completa

OIG: obstrucción del intestino grueso.

Tabla 6.3. Diagnóstico de la obstrucción intestinal en Rx de abdomen.

El **tratamiento** se basa en:

- **Cirugía.** En general se recomienda intervenir si la esperanza de vida del paciente es superior a 6-12 meses y si ha existido cirugía desobstructiva



previa. El tratamiento quirúrgico de la obstrucción intestinal en el paciente terminal presenta alta mortalidad (15-30%), alto riesgo de fístulas, malos resultados y supervivencia corta. La cirugía está contraindicada ante bajo índice de Karnofsky, gran ascitis, mal estado nutricional, tumores difusos o carcinomatosis peritoneal.



Figura 6.7. Radiografía de abdomen en bipedestación de un paciente con obstrucción intestinal completa: se observan múltiples niveles hidroaéreos en asas intestinales.

- **Tratamiento farmacológico** ▶ **MIR 12-13, 129-BL**:
 - Dieta absoluta, reposición hidroelectrolítica, sonda nasogástrica (SNG) con aspiración (en función de la clínica del paciente) y, si fuera necesario, nutrición parenteral.
 - Cloruro mórfico a la dosis necesaria para controlar el dolor.
 - Espasmolíticos: escopolamina (1-3 mg/día).
 - Haloperidol (5-10 mg/día).
 - Corticoides: dexametasona a dosis altas.
- **Endoprótesis autoexpandibles (stents)**. Cuando la obstrucción está localizada a nivel del intestino delgado y en colon. Debe existir un solo nivel de oclusión intestinal y ausencia de carcinomatosis peritoneal. Puede ser paliativa, en el caso de que la enfermedad sea incurable, o ser utilizada como puente hacia una cirugía definitiva de forma programada. Si la causa es un fecaloma, es preciso intentar la extracción manual del mismo. Se debe tener precaución con el empleo de laxantes por vía rectal, debido al riesgo de complicaciones que presentan. Si no ceden los vómitos, se debería valorar el sondaje nasogástrico conectado a una bolsa para vaciamiento gástrico por gravedad, e indicar dieta absoluta. El tratamiento antiemético de elección en la obstrucción intestinal maligna completa refractaria es octreótida.

■ Obstrucción biliar

La causa de obstrucción biliar más frecuente en pacientes oncológicos es mecánica, secundaria a cáncer de páncreas, de vía biliar, ampulomas, cáncer hepático y por metástasis ganglionares.

Clínicamente, lo más habitual es la presencia de ictericia con o sin coluria, con o sin acolia. Si el cuadro evoluciona o si los niveles de bilirrubina son altos, no es infrecuente que aparezca prurito, pérdida de peso y diarrea por malabsorción secundaria a déficit de sales biliares.

El **diagnóstico** se basa en la clínica: analítica (cabe destacar el aumento de la fosfatasa alcalina y de gamma-glutamyl transferasa [GGT], aunque también pueden elevarse la bilirrubina directa y las transaminasas), técnicas radiológicas (ecografía [técnica de elección], TC con contraste y RMN) y técnicas radiológicas-terapéuticas (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE] y colangiografía transparietohepática [CTPH]).

El **tratamiento** se fundamenta en:

- **Médico**. Si hay prurito, se pautan antihistamínicos; es necesario valorar los desaturantes de la bilis como el ácido ursodesoxicólico. Si aparece fiebre, se debe iniciar antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam. Hay que emplear analgésicos si el paciente refiere dolor. La quimioterapia puede plantearse una vez resuelta la obstrucción en caso de buen estado general, y si el tumor es quimiosensible.
- **Técnicas de derivación biliar**:
 - **Quirúrgica**. Técnica de elección en aquellos casos (los mínimos) en los que la cirugía tenga fines curativos.
 - **Endoprótesis**. Técnica de elección por su carácter mínimamente invasivo y resolutorio. Pueden colocarse mediante CPRE o CTPH.

■ Obstrucción urinaria

La causa más habitual de obstrucción de la vía urinaria en pacientes oncológicos es la compresión tumoral, bien a nivel ureteral (tumores ginecológicos, de vías urinarias, renal, vesical, entre otros), bien a nivel uretral (tumor de próstata, vejiga, cervix, endometrio, etc.). Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la obstrucción:

- **Tracto urinario inferior**. Retraso para iniciar la micción, disminución de la fuerza y del tamaño del chorro, goteo terminal, escozor al orinar, retención aguda de orina con presencia de globo vesical.
- **Tracto urinario superior**. Dolor en flanco y fosa lumbar unilateral o bilateral según sea la obstrucción, con irradiación a genitales o síndrome miccional.

El **diagnóstico** se basa en la anamnesis: exploración física, analítica (especial atención al perfil renal y excreción fraccional de sodio) y radiológico (la técnica de elección es la ecografía, siendo la TC una prueba más sensible para detectar la etiología de la obstrucción).

El **tratamiento** se fundamenta en:

- **Médico**. Lo primero que hay que hacer es colocar un sondaje urinario, obligado en caso de anuria. Si el paciente comienza a orinar tras dicha maniobra, el problema obstructivo tendrá su origen en el tracto urinario inferior. Es preciso evitar el uso de agentes nefrotóxicos o que disminuyan la tasa de filtrado glomerular (los más usados son los AINE y los IECA). La radioterapia y la quimioterapia se podrán plantear una vez resuelto el cuadro en función de la tumoración primaria. La hormonoterapia puede ser de utilidad en el cáncer de próstata.
- **Técnicas de derivación urinaria**:
 - **Quirúrgicas**. Están indicadas en los casos de tratarse de la manifestación inicial de la enfermedad en un tumor resecable.
 - **No quirúrgicas**. Son el tratamiento de elección en los casos de obstrucciones completas en las que la integridad funcional de los riñones se ve amenazada por la hidronefrosis secundaria con el consecutivo daño renal irreversible. Si la obstrucción es baja, puede realizarse una cistostomía suprapúbica o catéter uretral, mientras que, si es alta, se llevará a cabo una nefrostomía percutánea o colocación de endoprótesis ureterales internas.



6.7. Dolor

Es una de las urgencias oncológicas más frecuentes. Véase el apartado Dolor del epígrafe 7.3. Tratamiento de las complicaciones más frecuentes.

6.8. Mucositis

En oncología, el término mucositis engloba todas las alteraciones que se producen sobre las mucosas corporales (desde la orolabial hasta la anogenital), como consecuencia del tratamiento quimioterápico y radioterápico. La mucositis que aparece en labios, lengua, encías, paladar y faringe se denomina estomatitis (es la que se va a tratar en este tema).

Se produce en un 30-50% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia (los más tóxicos serían metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina y doxorubicina) y hasta en el 90-100% de los que reciben radioterapia sobre la cavidad oral (principalmente, si la dosis > 4.000-6.000 cGy). Disminuye la calidad de vida del paciente oncológico debido al dolor, la malnutrición, el retraso en la administración del tratamiento, la estancia hospitalaria más prolongada y, en algunos pacientes, el riesgo de una infección potencialmente mortal. En función de su gravedad, se clasifica en diferentes grados (Tabla 6.4).

Supone la atrofia del epitelio junto con eritema y edema, y suele cursar **clínicamente** con sensación de sequedad de boca y de quemazón, odinofagia, sensación de lengua "algodonosa"; evoluciona desde el eritema hasta las vesículas o úlceras hemorrágicas, y como complicaciones indirectas puede sobreinfectarse e, incluso, ser el foco de entrada de una septicemia (muchos de los pacientes se encuentran neutropénicos).

0	No mucositis
1	Irritación o eritema indoloro
2	Eritema, edema y/o úlceras dolorosas que permiten la ingesta oral
3	Eritema, edema y/o úlceras dolorosas que no permiten la ingesta de sólidos
4	Eritema, edema y/o úlceras dolorosas que no permiten la alimentación Necesidad de soporte enteral o parenteral (no tolerancia de líquidos)
5	Exitus

Tabla 6.4. Grados de mucositis según su gravedad (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, versión 4.0, 2010).

El **diagnóstico** se realiza mediante una clínica sugestiva, exploración de la cavidad oral, toma de muestras de las lesiones en caso de sospecha de sobreinfección (*Candida*, virus del herpes, anaerobios, etc.) y una analítica si se supone neutropenia (Figura 6.8).

El **tratamiento** se basa en:

- Medidas higienicodietéticas: correcta hidratación, higiene oral, evitar alcohol y tabaco, etc.
- Enjuagues antisépticos con clorhexidina o povidona yodada.
- Anestésicos tópicos para el control del dolor: lidocaína viscosa al 2%.
- En caso de sobreinfección, hay que tratarla según sea la sospecha o el diagnóstico:
 - Si existe neutropenia o riesgo de candidiasis (estomatitis grado 3-4, corticoterapia de larga evolución, etc.), se recomienda la aplicación de nistatina.
 - Si se sospecha infección por VHS, habrá que añadir aciclovir.
 - Si se sospecha infección bacteriana, se han de utilizar antibióticos de amplio espectro asociando antianaerobios (clindamicina).
- Es fundamental controlar el dolor, siendo preciso en determinadas ocasiones el tratamiento con opiáceos parenterales, dieta absoluta y nutrición parenteral hasta que se solucione el cuadro.

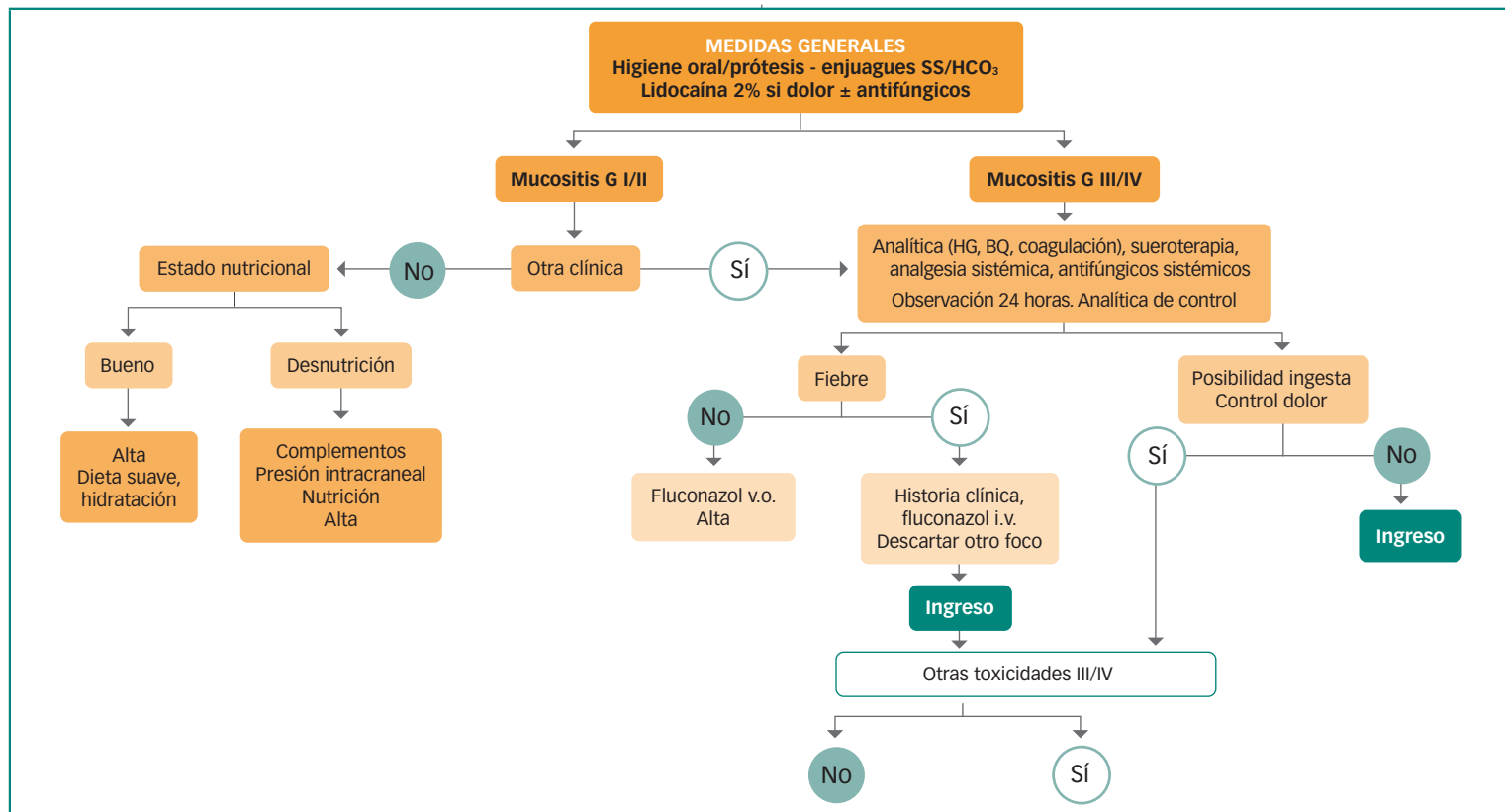


Figura 6.8. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la mucositis.



Casos clínicos

Paciente de 57 años diagnosticada de cáncer de mama metastásico, en tratamiento con hormonoterapia que acude a Urgencias por cuadro de dolor en cara anterior del muslo derecho con disminución de fuerza para la flexión del muslo derecho (3/5), de unas 24-48 horas de evolución. Se le realiza analítica de sangre en la que se objetiva un calcio corregido de 12,3 mg/dL y una fosfatasa alcalina (rango normal de 45-145 UI/L) de 240 UI/L. ¿Cuál sería la actitud a seguir?

- 1) Le ajustaría el tratamiento analgésico y solicitaría una cita ambulatoria con el traumatólogo.
- 2) Ante la sospecha de compresión medular/radicular, solicitaría un rastreo óseo e iniciaría tratamiento con dexametasona.
- 3) Administraría un bolo de dexametasona y solicitaría una radiografía dorsolumbar urgente para descartar afectación metastásica ósea.
- 4) Solicitaría una radiografía dorsolumbar urgente para descartar afectación metastásica ósea.

RC: 3

Una paciente, intervenida hace 2 años de un tumor epidermoide del pulmón derecho y diagnosticada de metástasis óseas y hepáticas hace 2 meses, acude a Urgencias por notar hinchazón de la cara y el cuello, tos seca y disnea progresiva hasta producirse con esfuerzos mínimos. En la exploración se evidencia edema en esclavina y, en la radiografía de tórax, ensanchamiento mediastínico. Indique, de entre las siguientes, cuál es la conducta MÁS adecuada:

- 1) Se debería realizar una resonancia magnética y biopsia de la lesión antes de tomar cualquier decisión.
- 2) Se debería realizar una resonancia magnética para complementar el estudio e iniciar tratamiento radioterápico urgente.
- 3) Se debería realizar una tomografía axial computarizada del tórax e iniciar tratamiento con esteroides a altas dosis y radioterapia urgente.
- 4) El estudio (excepto el anatomopatológico) se puede dar por concluido y se debería comenzar con quimioterapia urgente y tomar biopsia de la lesión lo antes posible.

RC: 3

Paciente de 56 años, diagnosticado de carcinoma epidermoide de pulmón con metástasis óseas, hepáticas y pulmonares. Basalmente, su índice de Karnofsky es de 20 y está encamado el 100% del día. Sigue tratamiento con cloruro mórfico 10 mg/4 horas s.c., dexametasona 4 mg/8 horas s.c., haloperidol 2,5 mg/8 horas s.c. y midazolam 7,5 mg s.c. por la noche. El paciente comienza con agitación psicomotriz progresiva. Se realiza analítica que evidencia calcemia de 13 mg/dL. No se produce mejoría tras administrar dos dosis de 5 mg s.c. de haloperidol. ¿Qué actuación propondría?

- 1) Sedación con midazolam por vía subcutánea por agitación como evento terminal.
- 2) Administración de calcitonina para corregir hipercalcemia.
- 3) Continuar con la administración de 5 mg de haloperidol cada 4 horas hasta alcanzar 30 mg.
- 4) Administración de sueroterapia, monitorización de diuresis, y si la respuesta no es idónea, administración de furosemida intravenosa.

RC: 1

La lesión de la imagen vinculada:



- 1) Es una úlcera tumoral.
- 2) El objetivo del tratamiento es conseguir que la úlcera se cierre.
- 3) El objetivo del tratamiento es mantener limpia la úlcera.
- 4) 1 y 3 son ciertas.

RC: 4

Varón de 29 años diagnosticado de osteosarcoma de primera costilla, que refiere pérdida de fuerza en miembros inferiores con historia reciente de caídas y disestesias en miembro superior izquierdo. En la analítica que se realiza presenta una elevación de la calcemia y de la fosfatasa alcalina. Se realizó una radiografía en la que se aprecian los hallazgos que pueden verse en la imagen vinculada. Señale la afirmación correcta:



- 1) Sería conveniente realizar una resonancia magnética.
- 2) Se debe iniciar tratamiento con corticoides (dexametasona) de forma urgente.
- 3) Se debe avisar a radioterapia para que valoren un inicio precoz de tratamiento.
- 4) Todas son correctas.

RC: 4



07

Tratamiento del paciente terminal. Cuidados paliativos

Orientación MIR

Gran parte de este tema se dedica a farmacología (AINE y opiáceos). Como en el anterior, basta con conocer muy bien los conceptos clave. Pero lo más importante, con diferencia, es dominar perfectamente las preguntas de los desgloses. Es fácil de estudiar, ya que en muchos casos basta con aplicar el sentido común.

Preguntas MIR

► MIR 13-14, 163; MIR 13-14, 165; MIR 13-14, 170

► MIR 12-13, 130-BL

Conceptos clave

- Lo que verdaderamente define al paciente terminal es el agotamiento de los tratamientos específicos para su enfermedad.
- Los cuidados paliativos pretenden aliviar el dolor y otras molestias indeseables, pero no curar la enfermedad.
- Estos cuidados no solo se centran en aspectos somáticos, sino también emocionales (apoyo a la familia durante el duelo, entre otros).
- Los cuidados paliativos no aceleran la muerte. No son solamente para el paciente, sino también para sus familiares.
- Los síntomas más frecuentes en el paciente terminal son la debilidad, el dolor, la ansiedad, el estreñimiento y la anorexia.
- El dolor es el síntoma más frecuente en la evolución del paciente oncológico. El dolor nociceptivo responde a los opiáceos y a los AINE. El dolor neuropático mejora con antidepresivos y anticonvulsivos.
- El tratamiento del dolor debe ser pautado, evitándose los analgésicos a demanda, y por vía oral siempre que sea posible.
- La escalera analgésica de la OMS tiene tres escalones: 1) AINE o paracetamol; 2) opiáceo menor; 3) opiáceo mayor. Se habla de un cuarto escalón de medidas intervencionistas.
- No deben combinarse dos analgésicos del mismo escalón, ni tampoco un opiáceo menor con un opiáceo mayor.
- Los AINE y los opiáceos menores tienen techo terapéutico, los opiáceos mayores no.
- Para el manejo del dolor por metástasis óseas son útiles los AINE, los corticoides y los bifosfonatos.
- Peculiaridades importantes de algunos opiáceos: pentazocina (agonista-antagonista), buprenorfina (agonista parcial), meperidina (no es aconsejable para el dolor crónico).
- El efecto secundario más frecuente de los opiáceos, y frente al que no se genera tolerancia, es el estreñimiento.
- La disnea del paciente terminal se trata con opiáceos, salvo si existe un gran componente ansioso (benzodiacepinas).
- Los bifosfonatos (el más usado es el zoledronato) se utilizan para el control del dolor óseo por metástasis, para evitar fracturas patológicas y para la hipercalcemia tumoral.



7.1. Concepto de paciente terminal

El paciente terminal es aquel que cumple los siguientes criterios:

- Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva o incurable.
- Escasa o nula posibilidad de respuesta al tratamiento activo específico para la patología subyacente.
- Presencia de sintomatología intensa, múltiple, multifactorial y cambiante.
- Impacto emocional en el paciente, en su familia y/o equipo terapéutico.
- Pronóstico de vida limitado a semanas o meses.

Se considera **paciente oncológico en fase terminal** a aquel en el que existe un diagnóstico histológico de cáncer, con posibilidades limitadas de respuesta al tratamiento específico, y un pronóstico limitado de vida. En la decisión terapéutica de un paciente afectado por una enfermedad neoplásica es fundamental determinar el estadio tumoral. Los elementos clave para definir el estadio de diseminación de un tumor son la determinación del tamaño tumoral, de la afección de los ganglios linfáticos y de la presencia de metástasis (TNM).

Existen mayores problemas a la hora de definir al **paciente no oncológico en fase terminal**, dada la evolución más variable del mismo. Partiendo de los criterios antes expuestos, el paciente no oncológico terminal se caracteriza por el diferente manejo del tratamiento específico: el tratamiento específico para la patología de base ha sido optimizado lo máximo posible para el paciente. En general, cuando existe, debe mantenerse en la fase final de la enfermedad. Así, por ejemplo, la mejor manera de tratar la disnea de la insuficiencia cardíaca es optimizar el tratamiento de esta última.

La sustitución del tratamiento específico por el tratamiento paliativo puro es una excepción justificada solo en situaciones de proximidad de la muerte. Asimismo, en estos pacientes se habla de pronóstico vital limitado sin especificar tiempo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió, en 1990, los **cuidados paliativos** como el cuidado total de los pacientes cuya enfermedad no responde a tratamiento con intención curativa. Siendo de especial relevancia el control del dolor y otros síntomas físicos, así como la atención de los problemas psicológicos, sociales y espirituales.

Por tanto, los cuidados paliativos:

- Aseguran la vida, pero aceptan la muerte como algo inevitable.
- Ni aceleran ni posponen la muerte.
- Proporcionan alivio del dolor y de otros síntomas indeseables.
- Ofrecen un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible.
- Ofrecen un sistema de apoyo a la familia para afrontar la enfermedad y el duelo.
- Realizan una atención integral e individualizada, cubriendo los aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales.
- El paciente y la familia son la unidad a tratar y constituyen el núcleo fundamental.

El objetivo principal de los cuidados paliativos es cuidar y no abandonar al paciente ni a su familia, en cualquier situación o circunstancia sociosanitaria, en el contexto de la presencia de cáncer, sida u otra enfermedad crónica (enfermedad de Alzheimer, etc.). Para ello, se utilizarán los siguientes principios:

- Anticiparse a los síntomas siempre que sea posible.

- Efectuar una valoración clínica exhaustiva antes de iniciar un tratamiento.
- Explicar al paciente "lo que está ocurriendo", utilizando para ello un lenguaje adecuado y comprensible.
- Acordar con el paciente (hasta donde sea posible) las diferentes opciones terapéuticas.
- Proporcionar información amplia a los familiares, dado que se trata de agentes fundamentales de cuidados básicos.
- Buscar opiniones de expertos si los resultados iniciales no son los esperados.
- Supervisar muy estrechamente los tratamientos.
- Ante la noticia de que un paciente padece una dolencia terminal, el médico ha de dar respuestas aproximadas y nunca exactas sobre su pronóstico, a partir de las estadísticas y de las experiencias del facultativo, ya que en Medicina no hay nada "exacto".

7.2. Agonía. Cuidados de la agonía

La **agonía** (o situación de últimos días) se define como el estado que precede a la muerte en las enfermedades en las que la vida se extingue gradualmente, o período de transición entre la vida y la muerte que aparece en la fase final de muchas enfermedades.

El paciente se encuentra próximo a la muerte (horas o días), y su situación general es muy mala, estando encamado, estuporoso y/o desorientado, y habitualmente con imposibilidad para ingerir líquidos y/o medicación.

Los objetivos en esta fase son mantener al paciente en las condiciones más confortables posibles, y prevenir las crisis de síntomas (dolor, disnea, etc.), así como el recuerdo doloroso.

La intervención con la familia se centra en disminuir la ansiedad y la angustia ante la inminencia de la muerte, y enseñar qué hacer ante las situaciones previsibles que se puedan producir. En esta fase, los síntomas más frecuentes son dolor, agitación, disnea, náuseas y vómitos, respiración ruidosa y deshidratación (Tabla 7.1). En general, la hidratación y/o la nutrición parenterales no aportan beneficio al paciente agonizante.

SÍNTOMA	CÁNCER	SIDA	INSUFICIENCIA CARDÍACA	EPOC	ENFERMEDAD RENAL
Dolor	35-96%	63-80%	41-77%	34-70%	47-50%
Depresión	3-77%	10-82%	9-36%	37-71%	5-60%
Ansiedad	13-79%	8-34%	49%	51-75%	39-70%
Confusión	6-93%	30-65%	18-32%	18-33%	–
Astenia	32-90%	54-85%	69-82%	68-80%	73-87%
Disnea	10-70%	11-62%	60-88%	90-95%	11-62%
Insomnio	9-69%	74%	36-48%	55-65%	31-71%
Náuseas	6-68%	43-49%	17-48%	–	30-43%
Estreñimiento	23-65%	34-35%	38-42%	27-44%	29-70%
Diarrea	3-29%	30-90%	12%	–	21%
Anorexia	30-92%	51%	21-41%	35-67%	25-64%

Tabla 7.1. Síntomas más frecuentes del paciente terminal.



Si el paciente está tratado con opiáceos potentes y aparece dolor, se ajustará la dosis subiendo un 50%. No se debe interrumpir bruscamente un tratamiento con opiáceos, requiriéndose, en general, el aumento de su dosis. La morfina y la oxidodona se pueden administrar por vía subcutánea cada 4 horas. La metadona se puede administrar también por vía subcutánea cada 12 horas, pero tiene una vida media muy larga y diferente de unos pacientes a otros, lo que hace complicada su dosificación, salvo que se disponga de amplia experiencia en el manejo de este fármaco.

En el tratamiento de los “estertores de la agonía” está indicada la administración de anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina) para disminuir el volumen de las secreciones.

7.3. Tratamiento de las complicaciones más frecuentes

Las complicaciones que más frecuentemente suelen aparecer en pacientes terminales son: dolor, disnea, estreñimiento, astenia/anorexia/caquexia, ansiedad, síndrome confusional o delirium.

■ Dolor

Generalidades

Entre un 50-75% de pacientes con cáncer tendrán dolor a lo largo de su enfermedad, aumentando estos porcentajes según avanza el estadio y, especialmente, en el paciente terminal. Además, constituye un motivo frecuente de consulta en las urgencias oncológicas.

La causa más común es la invasión tumoral, destacando la ósea. La obstrucción de vísceras huecas, la compresión nerviosa y la vascular, y la alteración de mucosas son otras causas frecuentes de dolor por invasión tumoral. Cabe destacar que hasta en un 20% de los casos, el dolor oncológico es causado por el tratamiento antitumoral (cirugía, quimioterapia o radioterapia).

Tipos de dolor

El dolor se puede clasificar según su mecanismo fisiopatológico, su secuencia temporal, su intensidad y según los síndromes dolorosos específicos. La clasificación más útil es la fisiopatológica por sus implicaciones farmacoterapéuticas en dos tipos fundamentales de dolor: el neuropático y el nociceptivo.

Las fibras nerviosas que llevan ambos tipos de dolor, al llegar a la médula espinal procedentes de las raíces dorsales, atraviesan la línea media, alcanzando el cordón lateral opuesto, y ascienden por el fascículo espinotalámico lateral. En este momento, se distinguen dos vías de ascenso (Figura 7.1):

- **Haz neoespinotalámico.** Termina en la corteza parietal. Se encarga de los aspectos sensitivo-discriminativos del dolor (localización e intensidad).
- **Haz paleoespinotalámico.** Sus axones terminan de manera difusa por la corteza cerebral, especialmente en la zona orbital frontal. Provoca el componente afectivo del dolor.

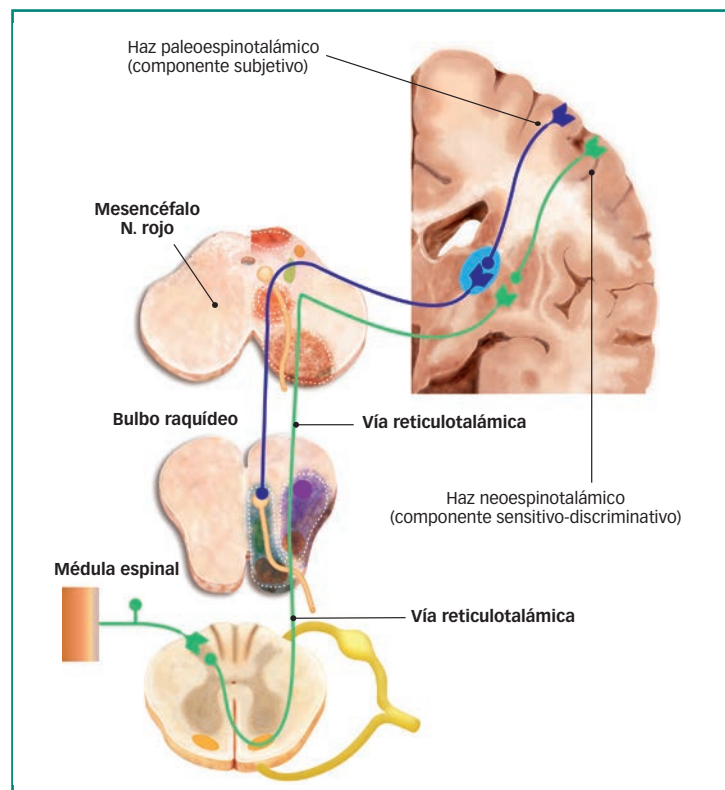


Figura 7.1. Vías de transmisión del dolor.

La OMS divide el dolor en dos grandes grupos:

- **Dolor nociceptivo.** Se produce por la estimulación de receptores nociceptivos a nivel cutáneo o visceral, a través de las vías aferentes (fibras A-δ y C). El dolor nociceptivo se puede subclassificar en:
 - **Somático.** El más frecuente, producido por estimulación de nociceptores cutáneos, óseos (la causa más habitual de dolor oncológico es la invasión ósea) o de partes blandas. El paciente lo describe como sordo, continuo y bien localizado (por ejemplo, metástasis óseas).
 - **Visceral.** Por estimulación de nociceptores de vísceras. El paciente lo explica como profundo, mal localizado, siendo frecuente el dolor referido (por ejemplo, metástasis hepáticas). El dolor referido es el que aparece en áreas alejadas, pero que están inervadas por el mismo segmento medular que inerva el órgano enfermo.

El dolor nociceptivo responde generalmente a los analgésicos, opiáceos y AINE convencionales. Es característico el buen control analgésico con antiinflamatorios en el caso de lesiones tumorales óseas.
 - **Dolor neuropático.** Ocasionado por alteración de nervios periféricos o de la médula espinal, o por toxicidad de tratamientos quimioterápicos (oxaliplatino, alcaloides de la vinca, taxanos, etc.). El paciente lo refiere como quemante, con reagudizaciones en forma de calambres o descargas (por ejemplo, tumor de Pancoast que afecta al plexo braquial).
- El dolor neuropático es de difícil manejo, por lo que es necesario, en muchas ocasiones, asociar múltiples fármacos, con especial beneficio de los anticonvulsivos (los más usados son pregabalina, gabapentina y carbamazepina) o los antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina y duloxetina).

Recuerda

- El dolor neuropático responde mejor a los fármacos anticonvulsivos o antidepresivos.



Generalmente, el dolor se manifiesta en forma de dos patrones: **dolor basal**, que hace disminuir la calidad de vida del paciente día a día; y **dolor irruptivo**, que supone una reagudización del basal, y es más intenso. Dentro del dolor irruptivo se distinguen:

- **Incidental.** Relacionado con una actividad conocida (por ejemplo, al moverse en la cama, al toser, etc.).
- **Idiopático.** Sin desencadenante conocido.

Valoración del dolor

El dolor es siempre una experiencia subjetiva y, por tanto, el que refiere el paciente es el que tiene (no se debe utilizar placebo para valorar el componente psicológico del dolor).

Todo dolor crónico debe ser concretado según su localización (**Figura 7.2**), su intensidad, el tiempo de evolución, el tipo temporal, los factores exacerbadores y mitigadores, las alteraciones funcionales que produce en las actividades diarias (sueño, aseo personal, deambulación, socialización, etc.), el impacto en el estado de ánimo del paciente y la respuesta a analgésicos previos y actuales.

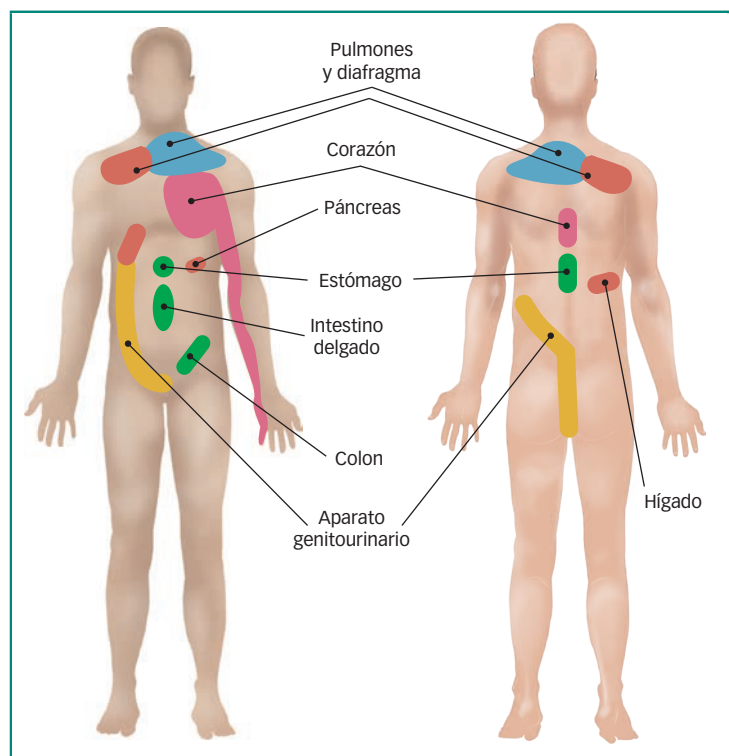


Figura 7.2. Localizaciones del dolor.

Las actividades de la vida diaria básicas (AVD básicas) son las siguientes:

- Comer.
- Vestirse.
- Asearse.
- Continencia de esfínteres.
- Ir al servicio.
- Levantarse de la cama y de una silla.

Las actividades instrumentales son uso del teléfono, compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, manejo de su medicación y manejo de sus asuntos económicos (**Tabla 7.2**).

ACTIVIDADES BÁSICAS

1. Comer
2. Vestirse
3. Asearse
4. Continencia de esfínteres
5. Ir al servicio
6. Levantarse de la cama y de una silla

ACTIVIDADES INSTRUMENTALES

- Uso del teléfono
- Compras
- Preparación de la comida
- Cuidado de la casa
- Lavado de la ropa
- Uso de medios de transporte
- Manejo de su medicación
- Manejo de sus asuntos económicos

Tabla 7.2. Actividades de la vida diaria básicas e instrumentales.

La medida de la intensidad del dolor tiene utilidad para el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento analgésico, y se puede hacer mediante una escala validada. Se puede utilizar una escala categorico-verbal con adjetivos sencillos (leve-moderado-grave-muy grave), escalas numéricas (por ejemplo, escala de 0 a 10) o escalas visuales analógicas que permitan evaluar la respuesta al tratamiento analgésico.

El cuestionario específico *Brief Pain Inventory* (BPI) o el cuestionario breve del dolor (CBD) en pacientes con dolor de causa neoplásica se encuentran validados en castellano. En nuestro medio, la más utilizada es la escala visual analógica (EVA), graduada del 0 (no le duele nada) al 10 (el peor dolor que pueda imaginarse), permitiendo además evaluar la respuesta al trata-

miento analgésico, aunque existen otras muchas escalas también válidas.

Tratamiento farmacológico del dolor

El tratamiento farmacológico del dolor descansa en dos pilares esenciales: el empleo de **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** y el de **opiáceos**. Se basa principalmente en la escalera analgésica de la OMS (**Figura 7.3**).

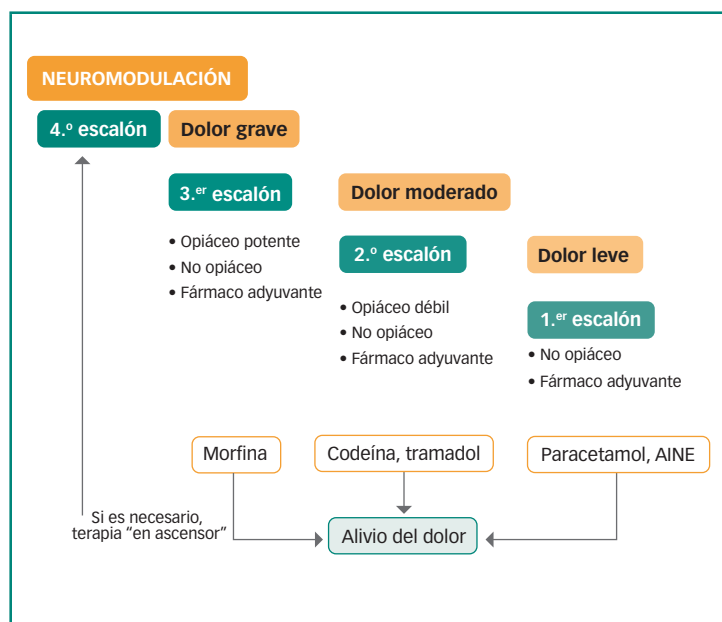


Figura 7.3. Escala analgésica de la OMS (modificada).



Existe una serie de puntualizaciones para el uso de la escalera analgésica:

- **“Ascensor analgésico”**. Se debe comenzar a emplear el fármaco adecuado de acuerdo con la intensidad del dolor, no siendo necesario el escalonamiento, ya que esto puede suponer un retraso en el control del dolor.
- **Coadyuvantes**. Deben utilizarse según las características del dolor y de los síntomas del paciente, con independencia del escalón. Cuando se sube en la escalera, se debe mantener el fármaco coadyuvante.

Los **principios básicos** del tratamiento del dolor son los siguientes:

- **El tratamiento debe ser pautado**. Se recomienda utilizar la escalera analgésica (“ascensor analgésico”). El concepto es muy simple: en el primer escalón, se recomienda el uso de un AINE (al paracetamol se le saca de este grupo, pudiéndolo combinar con cualquier AINE), y cuando dicho AINE falle en el control del dolor, se añade un opiáceo débil (segundo escalón). Cuando esta combinación deja de ser efectiva, el opiáceo débil es reemplazado por uno potente (tercer escalón), manteniendo el tratamiento del primer escalón. No deben utilizarse dos analgésicos del mismo grupo simultáneamente. No necesariamente hay que empezar en el primer escalón; según sea la intensidad del dolor y el estado físico del paciente, se puede iniciar el tratamiento por el segundo o el tercer escalón.
- **Los analgésicos coadyuvantes**, definidos como fármacos que alivian el dolor en situaciones específicas, sin ser considerados analgésicos estandarizados, **pueden ser útiles en cualquier escalón** si el tipo de dolor lo precisa. Se incluyen antidepresivos, anticomiciales, anestésicos locales, benzodiacepinas, corticoides, antagonistas de los receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA), bifosfonatos y psicoestimulantes.
- **La administración debe ser “reloj en mano”**. La dosis siguiente tiene que administrarse antes de que desaparezca el efecto de la anterior, evitando el uso de analgésicos a demanda. Se ha de utilizar, preferentemente, la vía oral.

Recordar

- La escalera de la OMS se ha modificado, de forma que consta de cinco escalones, siendo el cuarto la analgesia espinal y el quinto los bloqueos nerviosos.

● Analgésicos no opioides

En este grupo (Tabla 7.3 y Tabla 7.4) se incluyen AINE, paracetamol y metamizol. Su indicación principal es el dolor nociceptivo de intensidad leve-moderada.

	GRUPO FARMACOLÓGICO		FÁRMACO PROTOTIPO
Ácidos	Salicílico		Ácido acetilsalicílico
	Enólicos	• Pirazonas • Pirazolidindionas • Oxicams	• Metamizol • Fenilbutazona • Piroxicam, meloxicam
	Acético	• Indolacético • Pirrolacético • Fenilacético	• Indometacina • Ketorolaco • Diclofenaco
	Propiónico		Naproxeno
	Antranílico		Ácido mefenámico
	Nicotínico		Clonixina
No ácidos	Sulfoanilidas		Nimesulida
	Alcalonas		Nabumetona
	Paraaminofenoles		Paracetamol

Tabla 7.3. Clasificación de los analgésicos no opioides.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS Y VÍA	INTERVALO	DOSIS MÁXIMA AL DÍA
Paracetamol	500-1.000 mg v.o.	6-8 horas	4.000 mg
AAS	500-1.000 mg v.o.	6-8 horas	6.000 mg
Ibuprofeno	400-600 mg v.o. o rectal	6-8 horas	2.400 mg
Naproxeno	500-550 mg v.o. o 250-275 mg vía rectal	6-8 horas	1.500 mg
Ketorolaco	10 mg v.o. o 30 mg i.v.	6-8 horas	40 mg
Metamizol	575 mg v.o. o 2.000 mg i.v. o 1.000 mg vía rectal	6-8 horas	6.000 mg
Diclofenaco	100-150 mg o 100 mg vía rectal o 75 mg i.m.	8-12 horas	150 mg
Piroxicam	10-20 mg v.o.	24 horas	20 mg
Celecoxib	100-200 mg v.o.	12-24 horas	400 mg

Tabla 7.4. Analgésicos no opioides de uso habitual.

Se diferencian en su eficacia y en su toxicidad relativas; es decir, un fármaco de este grupo en concreto puede tener una acción antiinflamatoria mayor o ser más tóxico que otro del mismo grupo, por lo que se considera que su utilidad terapéutica depende tanto de su eficacia como de su toxicidad relativa. Su analgesia es limitada debido a la presencia de techo terapéutico, esto es, el aumento de las dosis no mejora el control del dolor y sí eleva el riesgo de efectos adversos. No producen ni tolerancia ni dependencia física.

- **Paracetamol**. Posee actividad analgésica y antipirética, pero tiene escasa actividad antiinflamatoria. Presenta una buena biodisponibilidad, tanto por vía oral como rectal, y tiene una baja incidencia de efectos adversos. Por su seguridad, sigue siendo el fármaco de elección en este grupo. Puede combinarse con cualquier AINE.
- **Metamizol**. Pirazolona con buena acción analgésica y antipirética. Buen control del dolor visceral.
- **AINE**. Grupo heterogéneo de fármacos que comparten propiedades farmacológicas y, en general, reacciones adversas. Poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. No se deben combinar. El naproxeno es de elección en la fiebre de origen tumoral.

Recordar

- El paracetamol sigue siendo el fármaco de elección del grupo del primer escalón por su seguridad.

A. Mecanismo de acción

La mayoría de sus acciones terapéuticas y de sus efectos secundarios están relacionados con la inhibición de la actividad de las ciclooxigenasas (COX) y la consiguiente inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos, que participan en grado diferente en la patogenia de la inflamación, el dolor y la fiebre, así como en otros muchos procesos fisiológicos (Figura 7.4).

Se sabe que existen, al menos, dos ciclooxigenasas con acciones diferentes (COX-1 y COX-2). La COX-1, la isoforma constitutiva, está presente en concentraciones estables en muchos tejidos y es responsable de la producción continua de PG para funciones fisiológicas, como la regulación del flujo sanguíneo renal, la excreción de sodio o la protección de la mucosa gástrica.

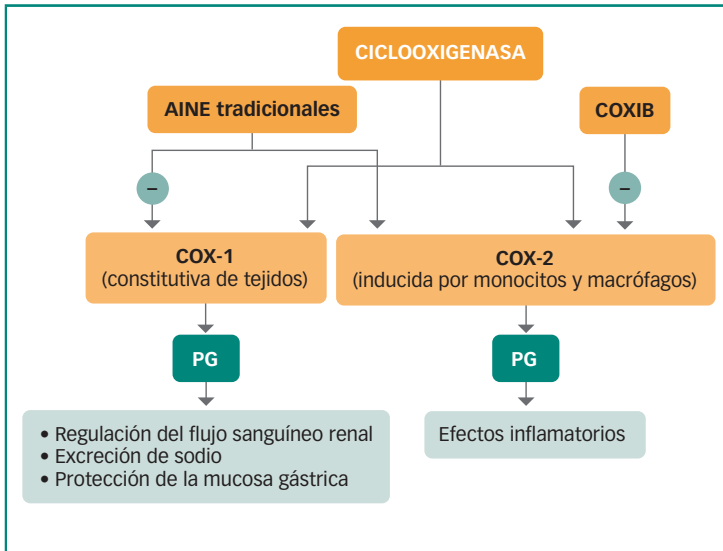


Figura 7.4. Inhibidores de la COX-2.

La isoforma COX-2 es inducida en células migratorias (monocitos y macrófagos), células sinoviales y condrocitos por citocinas y otros estímulos inflamatorios; se expresa en las inflamaciones y predomina en el SNC y en la mucosa gástrica. Todo esto sugiere que las acciones terapéuticas de estos fármacos se podrían deber a la inhibición de COX-2 y que los efectos indeseables se relacionarían con la inhibición de COX-1.

En general, inhiben ambas enzimas o bien la COX-1, en mayor medida. Existe una nueva generación de AINE que inhiben de forma "preferente" la COX-2, por lo que no presentan los efectos relacionados con la inhibición de la COX-1, se asocian con una irritación y sangrado digestivo mucho menor y parecen tener un efecto menor sobre la función plaquetaria que los AINE tradicionales.

Han demostrado utilidad en el tratamiento del dolor, debido a su perfil tóxico más favorable (aunque tienen efectos adversos cardiocirculatorios y renales). Rofecoxib y celecoxib son inhibidores selectivos de la COX-2. Nabumetona y meloxicam tienen cierto grado de selectividad COX-2. El ácido acetilsalicílico (AAS) inactiva (acetila) irreversiblemente las dos COX. El resto de AINE lo hacen de manera reversible.

B. Acciones farmacológicas

Las acciones de los analgésicos no opioides contra el dolor son las siguientes:

- **Acción analgésica.** Actúan en los tejidos inflamados impidiendo la síntesis de PG y el papel sensibilizador de las mismas; también en el SNC, inhibiendo las respuestas mediadas por aminoácidos excitadores. Son eficaces en dolores leves y moderados. En la actualidad, se usan principalmente:
 - Como tratamiento de base del dolor crónico, solos o asociados a analgésicos opiáceos.
 - Como tratamiento específico del dolor provocado por las metástasis óseas.
 - Como tratamiento ocasional en el manejo de episodios de dolor agudo incidental.
- **Acción antipirética.** Se utiliza AAS, paracetamol, metamizol e indometacina (fiebre tumoral). La fiebre se produce cuando los pirógenos (citocinas, toxinas, etc.) provocan la síntesis de PG en regiones hipotalámicas específicas. El efecto antipirético se debe a la inhibición de estas PG.

- **Acción antiinflamatoria.** No se conoce bien el mecanismo. Podrían actuar sobre diversos mediadores.
- **Acción antiagregante plaquetaria.** Únicamente es significativa en el caso del AAS, que acetila irreversiblemente la COX-1 plaquetaria e impide la formación del TXA-2, que es un mediador importante de la agregación plaquetaria.
- **Acción uricosúrica.** Es consecuencia de la inhibición competitiva (comparten un mismo sistema) del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal al espacio intersticial. Solo ocurre con determinados AINE (dosis elevadas de salicilatos, fenilbutazona y diclofenaco) que, por ello, son útiles para favorecer la excreción urinaria de ácido úrico.

C. Farmacocinética

Los analgésicos no opioides se caracterizan por esta farmacocinética:

- Se absorben casi completamente por vía oral.
- Son escasamente afectados por el primer paso hepático, aunque posteriormente son intensamente metabolizados.
- Se fijan en proporción elevada a las proteínas y presentan bajos volúmenes de distribución.
- Su eliminación es fundamentalmente renal.

Reacciones adversas

Se asocian con diferentes efectos adversos, cuya prevalencia aumenta con la edad:

- **Alteraciones gastrointestinales.** Las más frecuentes (30-40%) son efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, epigastralgia y alteración del ritmo intestinal. Aunque la dispepsia es un factor limitante para su uso, se sabe que su presencia no predice la existencia de lesión en la mucosa gástrica, visualizada endoscópicamente. Sin duda, el efecto adverso que más preocupa y el que limita más el empleo de los AINE es su capacidad para lesionar la mucosa gástrica (15%) y duodenal (5%), causando erosiones y úlceras. Existen dos mecanismos lesionales:
 - **Efecto local,** dependiente del pH y del preparado que se utilice, que produce una lesión superficial aguda que suele ser asintomática y puede resolverse aún con la toma crónica de AINE, y que puede minimizarse usando preparaciones con cubierta entérica, profármacos, o reduciendo la acidez del medio con antagonistas de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones (IBP).
 - **Efecto sistémico,** que se produce por medio de la inhibición de la síntesis de PG, que se encarga de proteger la mucosa gastroduodenal estimulando la liberación de moco y bicarbonato y que son vasodilatadoras, lo que genera una disminución del flujo sanguíneo mucoso y puede producir úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden, a su vez, sangrar y perforarse. Esto quiere decir que, aunque un AINE se administre por vía parenteral, también puede producir úlceras gastroduodenales y sus complicaciones, especialmente cuando se administra de forma crónica.

Ibuprofeno, diclofenaco y meloxicam son los menos gastrolesivos; el AAS, sulindac, naproxeno e indometacina se sitúan en un nivel intermedio; ketorolaco, ketoprofeno y el piroxicam son los más gastrolesivos.

En los pacientes que toman AINE, el riesgo de desarrollar reacciones adversas graves (sangrado o perforación) asociadas a estos medicamentos es, aproximadamente, tres veces mayor que para los que no los toman, estimándose que su frecuencia es del 1-5%.

Asimismo, hay varios subgrupos de pacientes para los que existe un riesgo adicional, que son los que tienen antecedentes personales de



úlceras, hemorragia digestiva o perforación relacionada con el consumo de AINE, los mayores de 60 años, los que consumen AINE en dosis altas o de acción prolongada, y los que consumen simultáneamente anticoagulantes orales o corticoides. De acuerdo con todo lo indicado anteriormente, las recomendaciones actuales son:

- Siempre que sea posible, se evitará la utilización de AINE. El paracetamol es el tratamiento de elección en el dolor leve-moderado sin componente inflamatorio importante. El ibuprofeno en dosis analgésica y administrado durante el menor tiempo posible es el AINE menos gastrolesivo y, por ese motivo, es una buena alternativa al paracetamol.
- En pacientes de alto riesgo (edad superior a 60 años, antecedentes de úlcera péptica, uso concomitante de anticoagulantes o corticoides) en los que la utilización de un AINE sea imprescindible, se recomienda la utilización profiláctica de misoprostol (análogo de la PEG 2) o IBP (omeprazol) durante el tiempo que dure la administración del AINE.

Recordar

- El efecto secundario más frecuente del misoprostol es la diarrea.

- En pacientes de bajo riesgo (los no incluidos en el apartado de "alto riesgo") no está indicada la utilización de misoprostol, ya que su uso se asocia a un bajo beneficio potencial y, sin embargo, a un alto coste. En estos pacientes, en los que la dispepsia es el efecto secundario más frecuente, su aparición puede prevenirse y/o tratarse con un antiácido o un fármaco anti- H_2 tipo ranitidina o famotidina.
- **Renales:**
 - **Toxicidad aguda.** En situaciones de compromiso de la perfusión renal, aumenta la síntesis de PG, cuyo papel es esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo renal adecuados. Los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo, por disminución del flujo renal (síndrome nefrótico, nefritis intersticial, vasculitis, hipoperfusión renal). Además, favorecen la retención de sodio y potasio, por lo que pueden provocar edemas, agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión.
 - **Toxicidad crónica.** El consumo prolongado de AINE puede producir nefropatía intersticial crónica, que desemboca en necrosis papilar e insuficiencia renal crónica (nefropatía por analgésicos), observándose, sobre todo, con la asociación prolongada de paracetamol más AAS. Los más nefrotóxicos son la indometacina y el fenoprofeno.
- **Por hipersensibilidad** (1-2%). Rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulosas, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura, síndrome de Lyell, asma bronquial o *shock* anafiláctico.
- **Hematológicas.** Anemia aplásica, trombopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica. Son raras e idiosincrásicas. Los medicamentos que más lo producen son fenilbutazona y metamizol.
- **Neurológicas.** *Tinnitus*, sordera, vértigo, cefalea.
- **Hepáticas.** Aumento transitorio de las transaminasas, citólisis, colestasis, hepatitis.

Algunas de las reacciones adversas mencionadas son no dosis-dependientes. Son reacciones idiosincrásicas que se producen a nivel cutáneo, hematológico, del SNC, hígado y sistema inmunitario.

Respecto a la frecuencia relativa de aparición de los efectos adversos, el más habitual es el gastrointestinal y, en segundo lugar, los del SNC.

Las recomendaciones generales en la utilización de estos fármacos podrían resumirse de la siguiente forma:

- Utilizar prioritariamente AINE de vida media corta; tardan menos en alcanzar niveles estables y la probabilidad de acumularse produciendo toxicidad es menor que en el caso de los de vida media larga.
- Aunque la eficacia analgésica de los AINE es similar, existe una variabilidad individual que hace que unos pacientes respondan mejor a uno determinado que otros. Por ello, si un paciente presenta intolerancia o es refractario a un determinado AINE es razonable suspenderlo y cambiarlo por otro de distinta familia (mantener durante una semana el tratamiento antes de cambiarlo).
- Es aconsejable utilizar los más conocidos. Es mejor emplear los que llevan más años en el mercado, ya que se conocerá mejor su perfil de seguridad.
- Producen su efecto analgésico actuando a nivel periférico y, por tanto, ejercen efecto aditivo con los opiáceos que actúan a nivel central.
- No deben utilizarse dos AINE simultáneamente; no se consigue mayor eficacia analgésica y, sin embargo, la probabilidad de producir efectos secundarios es mayor.

Interacciones

Las más importantes son:

- El uso conjunto con diuréticos y aminoglucósidos aumenta el riesgo de insuficiencia renal.
- Aumentan los efectos de las sulfonilureas y el riesgo de hipoglucemia secundaria.
- Incrementan el riesgo de hemorragias secundarias a los anticoagulantes orales.
- Disminuyen el efecto de diuréticos, IECA y β -bloqueantes en la HTA, con un peor control.
- Favorecen la intoxicación por litio, al elevar los niveles de este fármaco.
- Favorecen la ototoxicidad de vancomicina, aminoglucósidos y eritromicina.
- Potencian el ahorro de potasio por los diuréticos ahorradores, por lo que pueden provocar hiperpotasemia.

• Analgésicos opiáceos

Los opiáceos son agonistas (algunos agonistas parciales o antagonistas) de receptores opiáceos μ , κ y σ localizados principalmente en el SNC y en el músculo liso digestivo, pupilar y vascular (en el músculo liso produce relajación), con las siguientes funciones (**Tabla 7.5**):

- **Receptores μ (μ).** Su estimulación determina analgesia supraespal potente, euforia, miosis y depresión respiratoria.
- **Receptores κ (κ).** Responsables de una acción analgésica menos potente, miosis y sedación.
- **Receptores σ (σ).** Su estimulación produce alucinaciones, disforia y estimulación psicomotora (para algunos autores no son verdaderos receptores opiáceos, dado que sus acciones no son revertidas por la naloxona).

Desde el punto de vista analgésico, los opiáceos se dividen en opiáceos menores y opiáceos mayores. El antagonista de estos receptores más usado para revertir los efectos de los opiáceos es la naloxona. No se recomienda la utilización simultánea de diferentes tipos de opiáceos.



RECEPTOR	CARACTERÍSTICAS
μ (μ)	Analgesia supraespal Depresión respiratoria Euforia Sedación moderada Miosis
κ (κ)	Analgesia espinal Sedación intensa Miosis
σ (σ)	Alucinaciones Disforia Estimulación psicomotora

Tabla 7.5. Receptores opiáceos.

- **Opiáceos menores.** El principal uso de estos fármacos es el tratamiento del dolor moderado, o el del dolor leve-moderado que no se puede controlar solo con AINE. Se incluyen dentro del segundo escalón analgésico de la OMS. A diferencia de los opiáceos potentes, tienen techo analgésico, por lo que no deben combinarse con ellos. Sus efectos secundarios son comunes a los opiáceos potentes, por ello se describirán más adelante.

Los opiáceos menores más usados son los siguientes (Tabla 7.6):

- **Codeína.** Ejerce su efecto analgésico al unirse a los receptores opiáceos μ , aunque lo hace con baja afinidad. Existen preparados de codeína y de paracetamol o AAS, reconocidos como asociación útil. Comparte efectos adversos con otros opiáceos. En altas dosis se tolera mal, produciendo náuseas.
- **Dihidrocodeína.** Efectos similares a los de la codeína. Se emplea en forma de liberación retardada.
- **Tramadol.** Opiáceo de segundo escalón de elección. Su potencia es similar a la de la codeína, pero es menos astringente. Amplia experiencia, disponible en vía parenteral. Tiene cierto efecto sobre el dolor neuropático, debido a su característica inhibición en la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina. Dada su baja afinidad por los receptores opiáceos, no produce de manera significativa dependencia o depresión respiratoria. No se recomienda su uso concomitante con inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), debido al riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS Y VÍA	INTERVALO	DOSIS MÁXIMA AL DÍA
Codeína	30 mg v.o.	6-8 horas	240 mg
Tramadol	50-100 mg v.o. o 100 mg i.v./i.m. o 12-24 mg en infusión i.v. continua	6-8 horas	400 mg
Dihidrocodeína	60-120 mg v.o.	12 horas	-

Tabla 7.6. Principales opiáceos menores o débiles.

- **Opiáceos mayores (Tabla 7.7).** Son los analgésicos más potentes conocidos. Su acción farmacológica depende de la estimulación de receptores específicos situados fundamentalmente en el SNC; dicha estimulación está relacionada con la capacidad del fármaco para unirse al receptor (afinidad) y con la capacidad de generar acciones farmacológicas (actividad intrínseca). No tienen techo analgésico. Otras indicaciones terapéuticas de los opiáceos son como antitusígenos y para el control de la disnea.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS Y VÍA	INTERVALO
Sulfato de morfina	10-30 mg v.o.	4 horas en liberación rápida/ 12 horas en liberación retardada
Cloruro mórfico	5 mg i.v./s.c.	4 horas
Fentanilo	12-25 μ g/hora	72 horas
Buprenorfina	0,2-0,4 mg s.l. o 0,3-0,6 mg i.v./i.m.	6-8 horas
Pentazocina	30 mg i.m./i.v./s.c. o 60 mg vía rectal	3-4-6 horas
Meperidina	100 mg i.v./i.m.	6-8 horas
Oxicodona	5-15 mg v.o.	4 horas en liberación rápida/12 horas en liberación retardada

Tabla 7.7. Principales opiáceos mayores o potentes.

Los opiáceos se clasifican en cuatro grupos, según su acción sobre los receptores (μ , κ y σ).

- **Agonistas puros.** Morfina, oxicodona, fentanilo, metadona, hidromorfona y meperidina (o petidina). Tienen gran potencia analgésica por su alta afinidad y por su actividad sobre los receptores μ (aunque algunos pueden actuar sobre otros receptores). Prácticamente sin techo analgésico. Su escasa afinidad y actividad sobre los receptores σ hace excepcionales los efectos debidos a ellos; todo lo anterior los hace ser medicamentos de elección en el tratamiento del dolor.
- **Agonistas parciales.** Buprenorfina. Tiene una baja actividad intrínseca y una alta afinidad por los receptores μ , lo que implica menor potencia analgésica que los anteriores y la existencia de techo analgésico, al no conseguir mayor analgesia subiendo la dosis por encima de un nivel.
- **Agonistas-antagonistas.** Pentazocina. Su baja actividad intrínseca en receptores μ y alta sobre los σ implica gran riesgo de provocar disforia, cuadros psicomotores y alucinaciones. No se usa en la práctica habitual.
- **Antagonistas puros.** Naloxona y naltrexona. Su gran afinidad por los receptores los hace capaces de desplazar al resto de los opiáceos y, al tener una actividad intrínseca nula, son el tratamiento de elección en la intoxicación por opiáceos.

Recomenda

- La morfina, la metadona y la oxicodona son los medicamentos de elección en el tratamiento del dolor grave en cuidados paliativos.

Otras acciones de los opiáceos son: supresión de la tos, náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución de la secreción gástrica, biliar y pancreática, incremento del tono del esfínter vesical, aumento de la presión intracraneal, etc.

D. Agonistas puros

Son los siguientes:

- **Morfina.** Opiáceo de referencia para todos los demás, con acción fundamentalmente sobre el receptor μ . Se encuentra disponible en distintas formas, como la vía oral, rectal y parenteral. La vía oral existe en forma de solución o comprimidos tanto de liberación rápida como de liberación sostenida. La duración de la analgesia es de 4 y 12 hora, respectivamente. Tiene un primer paso hepático, donde se metabolizan 2/3 partes de la dosis. La relación de la potencia por vía oral frente a la subcutánea y la intrave-



nosa es de 1:2:3. Hasta un 5% de los individuos son acetiladores rápidos. En ellos, la duración de acción de los comprimidos de liberación sostenida es de 8 horas. Esto supone en la práctica que estos pacientes van a estar controlados las primeras 8-9 horas, empezando posteriormente con dolor; así se beneficiarán de un intervalo de dosificación de 8 horas. La eliminación de la morfina es por vía renal.

- **Fentanilo.** Disponible en uso intravenoso, como parche transdérmico, y en preparación oral transmucosa. Es 20-30 veces más potente que la morfina, con una vida media variable entre 6-20 horas. Una de sus principales ventajas es la administración transdérmica, lo que permite un intervalo de 72 horas entre parches. Es útil en pacientes que han perdido la vía oral. Sin embargo, en pacientes con dolor no estable dificulta el ajuste de dosis.
- **Oxicodona.** Presenta doble potencia en relación con la morfina. Su ventaja principal es su vida media más larga (12 horas), y tiene además un pico de liberación más rápido. Es más segura en personas de edad avanzada y en insuficiencia renal y hepática, por no tener metabolitos tóxicos como la morfina. Parece que es más efectiva en el dolor neuropático que la morfina. No debe partirse ni machacarse (puede absorberse demasiado rápido, con consecuencias peligrosas). Existen formulaciones orales, subcutáneas e intravenosas. Se encuentra en presentaciones de liberación controlada y de liberación inmediata. Existe una nueva presentación que asocia naloxona que antagoniza los receptores opioides intestinales, reduciendo así el estreñimiento sin afectar la acción analgésica.
- **Meperidina.** Opiáceo agonista con efectos similares, pero con el gran inconveniente de tener un metabolito (normeperidina) con la mitad de potencia analgésica y una vida media de 15-20 horas, que tras administraciones repetidas puede acumularse provocando hiperexcitabilidad del SNC con alteraciones del humor, temblor, mioclonías e incluso convulsiones. Todo lo anterior lo hace ser un fármaco no recomendado en el tratamiento del dolor crónico de cualquier etiología.
- **Hidromorfona.** Es cinco veces más potente que la morfina. Existen comprimidos de liberación prolongada cuya duración es de 24 horas.
- **Metadona.** Opiáceo agonista con potente acción analgésica en dosis equivalentes con la morfina. Disponible por vía oral y parenteral con ratio de potencia de 1:2. La vida media plasmática puede llegar a 48 horas, mientras que su efecto analgésico dura entre 4-8 horas, lo que puede hacer que se acumule tras administraciones repetidas y producir mayor frecuencia de efectos adversos. Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal.

Los efectos secundarios son los de cualquier agonista, considerando su efecto acumulativo. Suele reservarse para los casos de mal control del dolor tras rotación a diferentes opiáceos (es una de las maniobras para intentar controlar el dolor cuando persiste a pesar de aumentar la dosis de este), ya que la equivalencia de dosis es complicada, y al ser muy lipófilo se acumula en tejidos grasos, con una farmacocinética a veces impredecible.

E. Agonistas parciales

De entre los agonistas parciales destaca:

- **Buprenorfina.** Agonista parcial μ y antagonista κ . La vía de administración más utilizada es transdérmica (generalmente se cambia cada 3 días y medio, unos dos parches a la semana). Teniendo en cuenta que en el tratamiento crónico del dolor se precisan dosis progresivas, este fármaco podría llegar a antagonizar su propia actividad agonista, lo que obliga a utilizarlo con precaución en pacientes dependientes de los opiáceos por la posibilidad de desencadenar un síndrome de abstinencia.

F. Agonistas-antagonistas

El medicamento empleado en esta categoría es:

- **Pentazocina.** Agonista sobre todo en receptores σ y κ y antagonista en los μ , lo que puede precipitar un síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de los opiáceos. Por su acción sobre los receptores σ , produce disforia. En desuso en la actualidad.

G. Antagonistas puros

Se emplean los siguientes:

- **Naloxona y naltrexona.** Poseen gran afinidad con los receptores, pero sin actividad intrínseca; desplazan al resto de los opiáceos de los receptores. Se utilizan en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos (naloxona) y en la deshabituación de pacientes dependientes de opiáceos (naltrexona). Cabe destacar la aparición de compuestos por vía oral que combinan un opiáceo mayor (oxicodona) y la naloxona (prácticamente no se absorbe a nivel digestivo) para evitar o disminuir el estreñimiento secundario a opiáceo.

H. Vías de administración de los opiáceos

Los opiáceos se administran por las siguientes vías:

- **Oral.** Es la vía preferible, siempre que se pueda.
- **Intranasal, sublingual, bucal, rectal y transdérmica.** Son una buena alternativa en los pacientes que no toleran la vía oral. Ofrecen la ventaja de eliminar el primer paso hepático y ser rápidamente conducidos a la circulación sistémica.
- **Intravenosa o en infusión.** La frecuente utilización de catéteres para facilitar el acceso intravenoso de la quimioterapia ha hecho que esta vía de administración se haya extendido para el tratamiento del dolor crónico. Los bolos intravenosos proporcionan la analgesia más rápida, pero de más corta duración. La infusión continua es una vía de administración adecuada en pacientes con dolor y sufrimiento continuo.
- **Infusión intermitente o continua subcutánea.** Está indicada en pacientes que presentan intolerancia oral u obstrucción, y en aquellos que tienen malos accesos venosos.
- **Infusión epidural o intratecal.** Aunque la mayoría de los pacientes consiguen un control adecuado del dolor con la vía oral, en aquellos que presenten efectos adversos intolerables o que sean incapaces de tomar la medicación durante meses, la infusión intratecal o epidural consigue un adecuado control de la sintomatología. Su uso junto con bajas dosis de analgésico local ha demostrado eficacia en el control del dolor neuropático.

I. Efectos adversos de los opiáceos

En general, los efectos secundarios de los opiáceos en dosis equianalgésicas no difieren de modo importante entre ellos (Tabla 7.8). Destacan los siguientes:

- **Estreñimiento.** Se produce por relajación del músculo liso. Es el efecto secundario más frecuente de los opiáceos, afectando a casi el 100% de pacientes. La fisiopatología del estreñimiento en tratamientos con opiáceos parece estar ocasionada por aumento del tono segmentario y por disminución de los movimientos peristálticos del intestino. No tiene habituación, por tanto, lo más importante es la prevención. Todo paciente que vaya a recibir un tratamiento prolongado con opiáceos debe recibir profilaxis contra el estreñimiento consistente en buena hidratación, evitar la inmovilización si es posible, dieta rica en



fibra ► MIR 12-13, 130-BL y añadir algún laxante, preferiblemente osmóticos o estimulantes del peristaltismo tipo senósidos.

- **Depresión del centro respiratorio.** Es potencialmente el efecto secundario más grave, aunque no existen casos descritos de depresión en pacientes que toman correctamente opiáceos como analgésicos; es menos frecuente de lo que se cree. Parece que esto se debe a:
 - El propio dolor ejerce un efecto estimulante sobre el centro respiratorio, que contrarrestaría el efecto sedante.
 - La estimulación que produce el acúmulo de CO₂ y la tolerancia que presenta dicho centro al tratar el dolor con dosis repetidas de opiáceos.
 No obstante, se deberá estar pendiente de si un paciente que recibe opiáceos presenta un cuadro brusco de deterioro del estado de consciencia, con bradipnea, respiración superficial y miosis que progresa a midriasis. El tratamiento de elección será naloxona intravenosa o intramuscular.
- **Náuseas y vómitos.** Se producen por activación de la zona gatillo del SNC. Aparecen en un tercio de los pacientes, son dosis-dependientes y se desarrolla tolerancia en 3-5 días. Generalmente no es necesaria la profilaxis, siendo suficiente el tratamiento puntual cuando aparecen (como fármaco de elección se elige el haloperidol).
- **Espasmos de las vías biliar y urinaria.** Debe evitarse el uso de opiáceos en el cólico biliar (salvo la meperidina), por espasmo del esfínter de Oddi, aunque no existen estudios que confirmen dicho defecto. La retención urinaria se ocasiona con más frecuencia en personas de edad avanzada, pudiendo ser necesario, en algún caso, el sondaje vesical (aunque no es demasiado frecuente).
- **Somnolencia, sedación.** Aparece en la quinta parte de los pacientes, es dosis-dependiente y presenta tolerancia después de 3-5 días de utilizar la misma dosis. Este efecto puede ser incluso deseable en algunos pacientes, por lo que su prevención y manejo son controvertidos. Puede ser útil la cafeína o el metilfenidato los primeros días del tratamiento si la sedación es excesiva.
- **Encefalopatía por opiáceos.** Efecto infrecuente que conlleva confusión, agitación y delirium. Siempre hay que buscar un desencadenante médico, que deberá ser tratado. Es útil el haloperidol y la disminución o rotación de opiáceo. La presencia de confusión y alucinaciones debe hacer sospechar un exceso de dosis y pueden desaparecer al reducirla. Al no ser toleradas y no poder tratarlas obligan a cambiar el opiáceo, dado que parecen no existir reacciones cruzadas entre ellos.
- **Dependencia.** Con un uso correcto, es un efecto muy raro. Se evita retirando los opiáceos (una vez controlado el dolor basal) de forma lenta. La tolerancia no debe ser considerada un efecto secundario en pacientes con dolor crónico maligno; se soluciona elevando la dosis hasta alcanzar nuevamente la analgesia deseada. La dependencia psíquica no debería considerarse en pacientes que sufren dolores importantes y con una esperanza de vida limitada.
- **Otros efectos secundarios.** Sudoración, prurito (responde a antihistamínicos, aunque no es una reacción alérgica), astenia, xerostomía (se previene con buena hidratación e higiene oral), confusión y alucinaciones. Las mioclonías son más frecuentes en la insuficiencia renal y con morfina.
- **Intolerancia a la morfina.** Es un cuadro poco frecuente, que consiste en náuseas persistentes, íleo paralítico, vértigo, inestabilidad, diaforesis, sedación exagerada, alodinia (dolor secundario), mioclonías, alucinaciones e incluso delirium. Ante este cuadro, hay que suspender la morfina y cambiarla por otro opiáceo.
- **Situaciones especiales.** En pacientes de edad avanzada o muy debilitados, con insuficiencia renal y hepática, es conveniente empezar con dosis de un 50% menos de la dosis habitual. Las benzodiacepinas y las fenotiazinas potencian la depresión respiratoria.

EFEECTO SECUNDARIO	FRECUENCIA	DOSIS-DEPENDIENTE	TOLERANCIA	PROFILAXIS
Estreñimiento	100%	Sí	No	Siempre
Náuseas, vómitos	40-50%	Sí	Sí	5-10 días primeros
Sedación	20%	Sí	Sí	No
Síndrome confusional	2%	No	No	No
Alucinaciones	1%	No	No	No

Tabla 7.8. Efectos secundarios de los opiáceos.

● Fármacos coadyuvantes

Existe una serie de fármacos coadyuvantes que se usan en los pacientes con dolor (Tabla 7.9). Están indicados en las siguientes situaciones:

- Para aumentar la eficacia analgésica de los opiáceos.
- En el manejo de síntomas concurrentes que exacerban el dolor (náuseas, vómitos, ansiedad, depresión, entre otros).
- Para tipos específicos de dolor (por ejemplo, dolor neuropático, donde son la primera línea de tratamiento).
- Además, tienen indicación específica para el tratamiento de las cefaleas por hipertensión intracraneal por metástasis (corticoides), del dolor abdominal por distensión hepática en el hígado metastásico (dexametasona) y del dolor asociado a las metástasis óseas (corticoide asociado a AINE, bifosfonatos).

TIPO Y FÁRMACO	INDICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Antidepresivos	Amitriptilina	Dolor neuropático Depresión subyacente Insomnio asociado El efecto anticolinérgico y la sedación limitan las dosis Administración nocturna en dosis bajas
	Clomipramina	
	Imipramina	
	Venlafaxina	
	Duloxetina	
Neurolépticos	Clorpromazina	Dolor somático y visceral Obstrucción intestinal Antieméticos y sedantes
	Levomopromazina	
Anticomiciales	Carbamazepina	Dolor neuropático paroxístico Mioclonías por opiáceos Dosis bajas nocturnas Mielosupresión por carbamazepina
	Clonazepam	
	Fenitoína	
	Gabapentina	
	Pregabalina	
Benzodiacepinas	Lorazepam	Dolor crónico Espasmos musculares Agitación en fase de agonía Ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, miorrelajantes
	Midazolam	
Esteroides	Prednisona	Metástasis óseas Hígado metastásico Cefaleas por metástasis
	Dexametasona	
Antihistamínicos	Hidroxicina	Dolor somático y visceral Antiemético y sedante Potencia la acción de los opiáceos
Bifosfonatos	Zoledronato y pamidronato	Dolor secundario a metástasis óseas Controlar posible hipocalcemia y osteonecrosis mandibular

Tabla 7.9. Principales fármacos coadyuvantes.



Cuarto escalón

Constituido por técnicas intervencionistas cuando con fármacos del tercer escalón, junto con un coadyuvante, no es posible controlar adecuadamente el dolor. Existen múltiples técnicas, como la neuromodulación, la neurolisis (dañar los nervios, principalmente utilizado en el plexo celiaco en el cáncer de páncreas o el plexo braquial en el tumor de Pancoast), catéteres epidurales para la administración de opiáceos o anestésicos, etc.

Disnea

Síntoma frecuente en el cáncer de pulmón (50-60%), aunque con menor incidencia también se presenta en pacientes con neoplasias en otras localizaciones (alrededor del 20%). La incidencia aumenta a medida que la enfermedad progresa. Es el síntoma fundamental en la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia cardíaca avanzadas. En caso de insuficiencia renal que da lugar a anasarca es también un síntoma muy frecuente. Los pacientes con demencia muy grave pueden presentar disnea como consecuencia de las frecuentes infecciones respiratorias que sufren.

Etiología

Las causas de la disnea son:

- **Neoplasias:** obstrucción bronquial, síndrome de vena cava superior, ascitis con distensión abdominal, derrame pleural, linfangitis carcinomatosa, metástasis pulmonares, caquexia, etc.
- **Sida, infecciones de las vías respiratorias, sarcoma de Kaposi,** etc.
- **Insuficiencia de órgano:** insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal.
- **Demencia.**
- **Secundaria a tratamiento:** neurectomía, quimioterapia (bleomicina por toxicidad pulmonar, adriamicina por toxicidad cardíaca), debilidad, anemia.
- **Causas concurrentes:** atelectasia, embolismo pulmonar, EPOC, asma, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca, neumonitis (rédica o farmacológica), entre otras.

Por supuesto, si la causa de la disnea se puede revertir, no hay ninguna razón para no hacerlo. Los pacientes terminales no están excluidos de padecer disnea por causas reversibles (cardiológicas, broncoespasmos, anemia, tromboembolismo pulmonar, etc.).

Si la disnea guarda relación con la progresión de la enfermedad cancerosa (obstrucción tumoral, linfangitis carcinomatosa, etc.) y no existe tratamiento antitumoral específico, el procedimiento va encaminado a disminuir su sensación subjetiva.

Tratamiento

En causas irreversibles, el fármaco de elección son los opiáceos. Si cursa con gran componente de ansiedad, es necesario utilizar, de entrada, benzodiacepinas. Es habitual que haya que emplear medicamentos de ambos grupos conjuntamente:

- **Oxigenoterapia.** Ha demostrado su eficacia en caso de hipoxemia. Cuando no existe, habitualmente no se usa, ya que disminuye la calidad de vida del paciente (dependencia, ansiedad, sequedad de mucosas, peor comunicación y movilidad). Únicamente se recomienda en esos casos cuando ya se utilizaba previamente y presenta dependencia psicológica.

- **Opiáceos.** La morfina es el fármaco de elección por ser un vasodilatador venoso y arterial al bloquear el sistema nervioso simpático. Al tener efecto vasodilatador venoso reduce el retorno venoso, baja la presión sobre la aurícula izquierda y el gasto cardíaco, mientras que su efecto vasodilatador arterial disminuye la precarga.

El riesgo de depresión respiratoria es mínimo y no empeora la relación pO_2/pCO_2 , mientras que mejoran la taquipnea y la disnea. Se debe usar en pacientes solo si presentan una PAS mayor de 100 mmHg, y debe usarse con precaución en pacientes obnubilados. Se debe retirar si el paciente presenta acidosis grave o una pCO_2 superior a 55 mmHg. **MIR 13-14, 163; MIR 13-14, 170.** Iniciar con una dosis de 2,5-5 mg/4-6 horas.

- **Benzodiacepinas.** Diazepam, midazolam.

No está demostrado qué papel desempeñan los **corticoides** en el tratamiento de la disnea terminal. Parece que podrían mejorar algunos parámetros respiratorios, al disminuir el componente inflamatorio asociado al desarrollo tumoral. Son vasodilatadores que mejoran la precarga en el edema agudo de pulmón. Se suelen utilizar en dosis altas en obstrucción de la vía aérea, o en situaciones como la linfangitis carcinomatosa o sarcoma de Kaposi.

Disnea terminal

El paciente muestra crisis de pánico o disnea irreversible, con sensación de morir asfixiado con situación de agonía. Es una urgencia en cuidados paliativos. El tratamiento de elección se realiza con cloruro mórfico asociado a midazolam intravenoso.

Estreñimiento

El estreñimiento no es una enfermedad, sino un síntoma que puede ser el resultado de diversas causas subyacentes, por lo que representa uno de los problemas más frecuentes en pacientes con patologías terminales (encamamiento, opiáceos, obstrucción intestinal, escasa ingesta hídrica, hipercalcemia, fármacos, etc.).

La disminución de la ingesta de alimentos disminuye la masa fecal; y muchos de los fármacos que se utilizan en esta fase, como la amitriptilina, los opiáceos, etc., contribuyen al estreñimiento. También influye en su empeoramiento la disminución de la actividad física.

Recuerda

- El efecto secundario más frecuente de los opiáceos es el estreñimiento.

Tratamiento

Cuando se puede identificar una causa específica debe ser tratada, mientras que cuando se utilizan laxantes se está actuando únicamente sobre el síntoma. Los fármacos más utilizados son los laxantes estimulantes suaves y osmóticos (polietilenglicol), lubricantes (parafina) y los estimulantes del tránsito (senósidos).



Conviene evitar laxantes osmóticos puros (lactulosa), ya que requieren una ingesta hídrica muy abundante y pueden ocasionar flatulencias). En caso de no deposición en 48-72 horas, deberá administrarse un enema siempre que no esté contraindicado.

■ Astenia/anorexia/caquexia

Se define como la pérdida de apetito, de peso y debilidad, asociadas a pérdida de masa muscular y grasa. Se caracteriza por la presencia de hipoproteinemia, hipoalbuminemia, anemia, intolerancia a la glucosa y acidosis láctica.

Aunque hay tumores especialmente anorexígenos (cáncer de estómago o cáncer de páncreas), prácticamente todos los pacientes terminales van a presentar síntomas constitucionales en mayor o menor medida.

Tratamiento

El uso de corticoides se asocia con un aumento del apetito (no necesariamente con ganancia de peso), sobre todo el primer mes de tratamiento. Se recomienda dexametasona o metilprednisolona. En general, no se aconseja aportar suplementos nutricionales ni forzar la alimentación en el paciente terminal, pero sí son muy utilizados en el paciente con cáncer no terminal y con desnutrición.

El acetato de megestrol tampoco está especialmente indicado. Aunque la ganancia de peso es mayor que con los corticoides, se desconoce cuál es la dosis terapéutica adecuada, cuánto tiempo se mantiene la respuesta y cuáles son sus efectos secundarios. En principio, su acción sería mayor que con la dexametasona.

■ Diarrea

No es un síntoma frecuente ni relevante en el paciente oncológico terminal. Suele confundirse con la llamada “pseudodiarrea por rebosamiento”, que cursa con deposiciones líquidas en pacientes con obstrucción parcial por impactación fecal. Es obligatorio descartar la existencia de un fecaloma.

El **tratamiento** es:

- Específico según la causa que lo produzca: consiste en la extracción manual del fecaloma.
- Farmacológico: en general, se puede utilizar loperamida.

■ Obstrucción intestinal

El diagnóstico se basa en la presencia de los siguientes signos/síntomas: ausencia de emisión de gases/heces, dolor abdominal, náuseas y/o vómitos (fecaloideos). Puede faltar alguno de estos síntomas, sobre todo, si es un cuadro suboclusivo, situación más frecuente en pacientes oncológicos terminales.

El tratamiento se basa en la administración de corticoides (por su acción antiemética y reducción del edema intestinal). Para obtener más información, véase el apartado Obstrucción intestinal, en el epígrafe 6.6. Obstrucciones oncológicas.

■ Ansiedad

Es una respuesta ante la incertidumbre que surge cuando se ve amenazada la propia sensación de integridad, de coherencia, de continuidad o la sensación de ser agente activo. Esta respuesta suele provocar un estado emocional en el que el paciente se siente tenso, nervioso, preocupado o atemorizado. La respuesta puede ser adaptativa o funcional (proporcional a la amenaza que supone el diagnóstico de cáncer) o desadaptativa o disfuncional (desproporcional).

Su prevalencia en pacientes oncológicos se estima en torno al 25%, presentando un 20% de ellos trastornos adaptativos con ansiedad.

En cuanto a su **tratamiento**, hay que destacar la utilidad de la psicoterapia y de medidas farmacológicas, siendo los fármacos más usados las benzodiazepinas (principalmente lorazepam y alprazolam). Si se asocia un componente depresivo, se puede utilizar antidepresivos (de elección ISRS) y si se asocia con delirium, haloperidol o clorpromazina.

■ Síndrome confusional o delirium

Se define como un estado confusional agudo que está ocasionado por una disfunción orgánica cerebral difusa y que se caracteriza por alteraciones en el nivel de consciencia y en la atención, asociándose alteraciones cognitivas y de la percepción.

Su frecuencia en pacientes oncológicos varía entre un 30-50% en el momento del ingreso, siendo aproximadamente del 90% en los últimos días de vida.

En cuanto a su etiología, no suele existir una causa única responsable, sino que el origen suele ser multifactorial, al estar implicados tanto factores predisponentes (edad, déficit cognitivo, deshidratación, alteraciones metabólicas, enfermedad orgánica cerebral, polifarmacia, opiáceos, benzodiazepinas, aislamiento social, déficit sensorial, cambio de entorno, entre otros) como factores desencadenantes (lesiones cerebrales, insuficiencia cardíaca, renal, hepática, respiratoria, psicótropos y AINE, entre otros).

Clínicamente puede cursar de varias formas:

- **Hiperactivo.** El paciente se encuentra agitado, hipervigilante y con activación psicomotriz.
- **Hipoactivo.** El paciente se muestra apático, somnoliento, enlentecido y con marcada disminución de la atención y del nivel de alerta.

Su **diagnóstico** es exclusivamente clínico:

- Alteración de la consciencia y de la atención.
- Alteraciones cognitivas o perceptivas no asociadas a un síndrome demencial establecido. Estas alteraciones se instauran en un período corto de tiempo (horas-días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- Existe una causa orgánica subyacente, trastorno médico general, medicamentos o combinaciones de varios factores.

El **tratamiento** consta de medidas no farmacológicas (proporcionar un ambiente tranquilo, evitar excesivos estímulos o eludir restricciones físicas, entre otros) y farmacológicas. Dentro de ellas es importante intentar identificar factores potencialmente causantes del cuadro y corregirlos.



Los fármacos de elección son los neurolépticos, siendo el patrón de referencia el haloperidol, por lo que se permite utilizar los atípicos una vez controlada la fase aguda (como tratamiento de mantenimiento). En caso de refractariedad a varias dosis de haloperidol, se puede emplear clorpromazina y, si no cede, midazolam (existen preparados parenterales de estos tres fármacos). Es importante valorar al paciente para descartar que presente un globo vesical y/o un fecaloma (los opiáceos favorecen ambos procesos), ya que es una de las causas de agitación con una solución específica.

■ Úlceras por presión

Las úlceras por presión son lesiones cutáneas producidas como resultado de una presión prolongada, generalmente sobre prominencias óseas o cartilaginosas. Estas lesiones se producen a causa de una alteración en la irrigación sanguínea y la nutrición tisular. Habrá pacientes con más riesgo de presentar úlceras como serán los pacientes con inmovilidad, incontinencia, alteraciones nutricionales, bajo nivel de consciencia o edad avanzada; sin embargo, se debe considerar paciente de riesgo a cualquier paciente ingresado en un centro sanitario o encamado.

Se deben realizar cuidados preventivos para estas lesiones:

- **Exploración física:** cuidado y adecuado examen físico de las zonas de riesgo como las prominencias óseas (sacro, talones, tobillos, codos), zonas expuestas a humedad o zonas con lesiones cutáneas como eritemas o excoriación.
- **Maniobras preventivas:**
 - Cambios posturales. Esta medida es la maniobra preventiva y terapéutica principal ► **MIR 13-14, 165**. Se deben realizar cambios posturales cada 2-3 horas e intentar, si fuera posible, enseñar a moverse al paciente cada 15 minutos.

- Superficies especiales de apoyo (colchones adaptados, colchones de aire alternante, colchonetas, entre otras).
- Protección local contra la presión (apósitos).

Clasificación de las úlceras por presión

Las úlceras por presión se clasifican en cuatro estadios:

- **Estadio I.** Eritema cutáneo que no palidece al presionar. Piel íntegra.
- **Estadio II.** Pérdida parcial del grosor de la piel que afecta a la epidermis, dermis o ambas.
- **Estadio III.** Pérdida total del grosor de la piel que implica lesión o necrosis del tejido subcutáneo, que puede extenderse hacia abajo pero no por la fascia subyacente.
- **Estadio IV.** Pérdida total del grosor de la piel con destrucción extensa, necrosis del tejido o lesión en el músculo, hueso o estructuras de sostén como tendones, cápsula articular, etc.

Tratamiento

El tratamiento de las úlceras por presión comprende diversas acciones:

- Aliviar la presión sobre los tejidos con cambios posturales y superficies adecuados de apoyo.
- Cuidados de la úlcera:
 - Estadio I: medidas locales de alivio de la presión (apósitos) y ácidos grasos hiperoxigenados.
 - Estadio II, III y IV:
 - › Desbridamiento.
 - › Limpieza de la herida.
 - › Prevención y abordaje de la infección bacteriana.
 - › Apósitos que mantengan el lecho de la úlcera húmedo y a la temperatura corporal.
 - › Reparación quirúrgica en úlceras III o IV si no responden al tratamiento.

Casos clínicos

Varón de 83 años que presenta una cardiopatía isquémica no revascularizable a consecuencia de la cual presenta una fracción de eyección inferior al 20%. Lleva implantado un desfibrilador. Ingresó por disnea grave en reposo, dolor en el pecho e intranquilidad acusada. Se ha hecho una optimización del tratamiento cardiológico, a pesar de ello la situación del paciente ha empeorado, presentando una disminución del nivel de consciencia y un aumento de la disnea. ¿Qué actitud propondría?

- 1) Iniciaría tratamiento con dosis bajas de morfina como tratamiento de la disnea y del dolor precordial.
- 2) Desactivaría el DAI, dado que es previsible que se active durante la agonía del paciente.
- 3) Añadiría al tratamiento midazolam para intentar que estuviera tranquilo.
- 4) Todas son ciertas.

RC: 4

Paciente de 64 años que ingresa por disnea. Pese a haberse optimizado el tratamiento para su patología pulmonar de base (fibrosis pulmonar) la paciente continúa presentando una disnea que le impide realizar cualquier actividad y además persiste en reposo. ¿Cuál sería la actitud a seguir?

- 1) Como la paciente no tiene un cáncer, lo indicado es continuar con el tratamiento de su enfermedad de base, siendo peligroso iniciar un tratamiento sintomático con morfina.
- 2) Dado que la paciente no tiene cáncer, no están indicados los cuidados paliativos.
- 3) Dado que la disnea de la paciente es muy grave, será necesario sedarla.
- 4) La paciente tiene una fibrosis pulmonar, por lo que lo adecuado sería mantener optimizado el tratamiento específico para su enfermedad y añadirle morfina para disminuir la disnea.

RC: 4



Respecto a los síntomas que presentan los pacientes en la fase final de la vida, es cierto que:

- 1) El dolor es muy prevalente en los pacientes con cáncer, pero no lo es en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- 2) La astenia es un síntoma de poca importancia.
- 3) La evaluación de los síntomas tiene que realizarse de una forma global y teniendo en cuenta sus repercusiones en la persona.
- 4) La mejor forma de valorar la presencia de los síntomas es esperar a que el paciente los relate de manera espontánea.

RC: 3

Los principios de un control de síntomas efectivo incluyen:

- 1) Historia clínica detallada.
- 2) Es más importante conocer la intensidad y frecuencia de los síntomas que realizar un diagnóstico del mecanismo o causa subyacente de cada síntoma.
- 3) La exploración física, que puede incomodar a estos pacientes, no siempre es necesaria.
- 4) El paciente necesita que le traten el síntoma y no necesita que le informen sobre el mismo.

RC: 1

Paciente de 95 años con pluripatología senil, diagnosticado de insuficiencia cardíaca congestiva en fase terminal, por lo que ha precisado múltiples ingresos hospitalarios, habiéndose demostrado en uno de ellos, mediante ecocardiografía, una fracción de eyección ventricular inferior al 20%. Tras una semana de ingreso hospitalario con tratamiento adecuado con oxígeno, vasodilatadores, diuréticos y fármacos inotrópicos positivos parenterales, el paciente se encuentra en situación de fracaso multiorgánico, y presenta una disnea muy intensa secundaria a un edema agudo de pulmón. ¿Cuál sería la conducta más adecuada?

- 1) Cateterismo con angiografía coronaria y ventriculografía izquierda.
- 2) Catéter de Swan-Ganz para valorar mejor el tratamiento diurético.
- 3) Morfina intravenosa.
- 4) Envío a su domicilio, en su pueblo, para que fallezca allí.

RC: 3

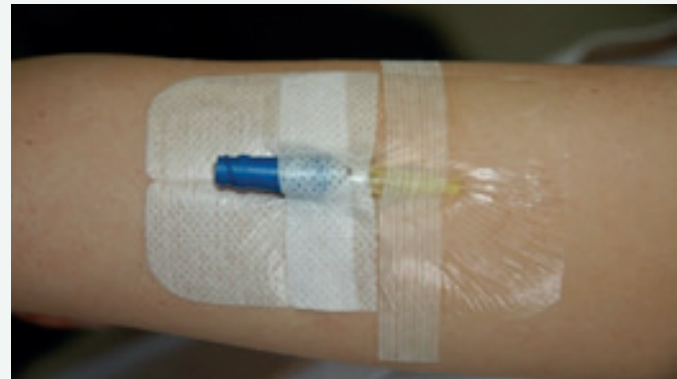
Con respecto a la siguiente tabla, señale la afirmación correcta:

	FECHA			
Síntomas				
Dolor				
Disnea				
Náuseas				

- 1) Es un mini-ESAS.
- 2) Es un método útil para realizar un repaso diario de los síntomas del paciente.
- 3) Para evaluar la intensidad de los síntomas se debe utilizar siempre la misma herramienta de medida.
- 4) Todas son ciertas.

RC: 4

Paciente que sufre un cáncer de colon con metástasis hepáticas, ascitis y carcinomatosis peritoneal. Cuando se va a verle presenta muy mal estado general. Está encamado, estuporoso y no es capaz de tomar nada por la boca. Presenta además frialdad y cianosis en los dedos de las manos y los pies, así como oliguria. Pese a su bajo nivel de consciencia, no tiene un gesto relajado y a la palpación del abdomen hace un gesto que sugiere que esto le provoca dolor. Hasta ahora el paciente estaba en tratamiento con sulfato de morfina por vía oral, que parecía tener bien controlado el dolor derivado de su hepatomegalia, pero hoy no se le ha administrado al no ser capaz de tragar. ¿Qué actitud se debería adoptar?



- 1) El paciente parece que va a fallecer en pocas horas y ya no necesita tratamiento con morfina.
- 2) Se debe mantener el tratamiento con morfina administrándolo por una vía subcutánea, como la que se muestra en la imagen, en una dosis equivalente a la que se le estaba dando por vía oral.
- 3) Como el paciente está estuporoso y la morfina puede disminuir aún más su nivel de consciencia, se deberá calcular la dosis de morfina subcutánea, con una reducción respecto a la dosis oral que tomaba previamente.
- 4) Se debe mantener el tratamiento con morfina administrándolo por una vía subcutánea, como la que se muestra en la imagen, en una dosis que se calcula como la mitad de la dosis que se estaba administrando por vía oral, a la que se realizará un incremento de un tercio de la dosis total diaria, ya que el control del dolor no era bueno.

RC: 4

Mujer de 62 años diagnosticada hace 10 de cáncer de mama, tratada con cirugía y quimioterapia con recidiva en la mama, que requirió mastectomía radical, actualmente en seguimiento por el servicio de Oncología. Hasta hace un mes era independiente para todas las AVD básicas e instrumentales, aunque últimamente le pedía a su marido que fuera él quien hiciera la compra, porque le dolía la pierna izquierda y al cargar con peso empeoraba el dolor. Durante la última semana ya no puede ocuparse de las tareas de la casa y prácticamente ha dejado de salir a la calle para evitar los tres escalones que tiene el portal. No se atreve a entrar y salir sola de la bañera por el dolor que tiene en la zona de la rodilla izquierda. Desde hace 2 días apenas puede caminar, no puede ir sola al baño y necesita ayuda para levantarse de la cama o de un sofá, así como para asearse y vestirse. Sigue controlando los esfínteres y come sola. Es capaz de hablar por teléfono y controla su medica-



ción. Cuando el dolor se hace insoportable, toma un ibuprofeno de 600 mg. Hoy acude a Urgencias porque ya no puede sostenerse en pie y el dolor se ha hecho insoportable con cualquier movilización mínima. Una de las siguientes funciones no se incluye dentro de las actividades básicas de la vida diaria. Señálela:



- 1) Comer.
- 2) Vestirse.
- 3) Asearse.
- 4) Manejar su medicación.

RC: 4

Con respecto a nuestra paciente, es cierto que:

- 1) Es independiente para 2 AVD básicas y 2 instrumentales.
- 2) Es dependiente para todas las AVD instrumentales.
- 3) Es dependiente para 2 AVD básicas y tres instrumentales.
- 4) Es dependiente para 5 AVD básicas.

RC: 1

Con respecto al dolor que presenta nuestra paciente, es cierto que:

- 1) Es de origen óseo, por lo que no responderá al tratamiento con opioides.
- 2) Se debe a metástasis óseas de su cáncer de mama, por lo que podría responder, al menos en parte, al tratamiento con AINE.
- 3) Presenta una fractura patológica que como está sobre una metástasis no se podrá operar.
- 4) Todas son ciertas.

RC: 2

Pese a la analgesia pautaada, la paciente sigue con dolor. La estrategia a seguir será:

- 1) Tratamiento quirúrgico de la fractura.
- 2) La radioterapia de la zona afectada por metástasis óseas puede contribuir a aliviar el dolor.
- 3) Los corticoides son fármacos coadyuvantes que pueden contribuir a la analgesia.
- 4) Todas son ciertas.

RC: 4



Bibliografía

- ⊙ Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(19):1420-1425.
- ⊙ Cabezón L, Márquez I, Soria A. Manual CTO de Urgencias oncológicas. CTO Editorial, 2009.
- ⊙ Cancer Staging Manual, 6.ª ed. American Joint Committee on Cancer. 2002; 2.
- ⊙ DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology, 9.ª ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
- ⊙ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716.
- ⊙ Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360.
- ⊙ Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
- ⊙ Greene FL. TNM: our language of cancer. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(3):129-130.
- ⊙ Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2008. Disponible *online*.
- ⊙ Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. IPSEN PHARMA. EdikaMed, 2010.
- ⊙ Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7.ª ed. Wolters Kluwer Health; 2019.
- ⊙ Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547-1558.
- ⊙ Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
- ⊙ <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausa-el-cancer/tabaco/cancer/agentes-cancerigenos-en-los-productos-de-tabaco>.
- ⊙ Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):4939-4947.
- ⊙ Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2008;148:147-159.
- ⊙ Manual de diagnóstico y terapéutica médica, 7.ª ed. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, 2012.
- ⊙ Morin S, Gateau A, Reuter D, et al. Management of superior vena cava syndrome in critically ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):521-528.
- ⊙ Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2268-2275.
- ⊙ Núñez-Olarte JM, López-Imedio E. Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal. Editorial Medica Panamericana, 2007.
- ⊙ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
- ⊙ Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, et al. Comparative Toxicities and Cost of Intensity-Modulated Radiotherapy, Proton Radiation, and Stereotactic Body Radiotherapy Among Younger Men with Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):1823-1830.
- ⊙ Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 1982;5:649-655.
- ⊙ Porta Sales J, Gómez-Batiste A, Tuca Rodríguez A. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal, 2.ª ed. Editorial Aran, 2008.
- ⊙ Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation with or without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3118-3127.
- ⊙ Skeel RT, Khleif SN. Handbook of cancer chemotherapy, 7.ª ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2007.
- ⊙ Sociedad Española de Oncología Radioterápica (2020). Recomendaciones de la SEOR para la Protonterapia en España. Disponible *online*.
- ⊙ Spinal metastases and metastatic spinal cord compression. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2023.
- ⊙ Uptodate in Oncology. <http://www.uptodate.com/home/clinicians/specialties/oncology.html>.
- ⊙ Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline [published correction appears in J Clin Oncol. 2022;40(12):1392]. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):492-516.
- ⊙ Watson M, Lucas C, Hoy A, Back I (eds.) Manual Oxford de Cuidados Paliativos. Grupo Aula Medica, 2008.
- ⊙ Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-316.
- ⊙ Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes [published correction in N Engl J Med. 2008;358(10):1083]. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1862-1869.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Iranzo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Ana Sancho Rosales

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Jonathan Alejandro Pérez Barron

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:

Victoria Rivas Guerra y Equipo CTO

Maquetación e impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Judith Hernán González, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco

